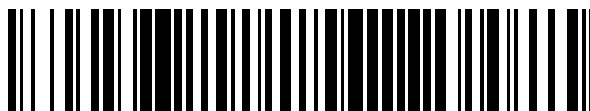


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 207**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2005 E 05805643 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1794126**

54 Título: **Forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida**

30 Prioridad:

27.09.2004 US 614014 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.07.2013

73 Titular/es:

**ACADIA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3911 SORRENTO VALLEY BLVD.
SAN DIEGO, CA 92121-1402, US**

72 Inventor/es:

**THYGESEN, MIKKEL;
SCHLIENGER, NATHALIE;
TOLF, BO-RAGNAR;
ANDERSSON, CARL-MAGNUS A.;
BLATTER, FRITZ y
BERGHAUSEN, JORG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 412 207 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

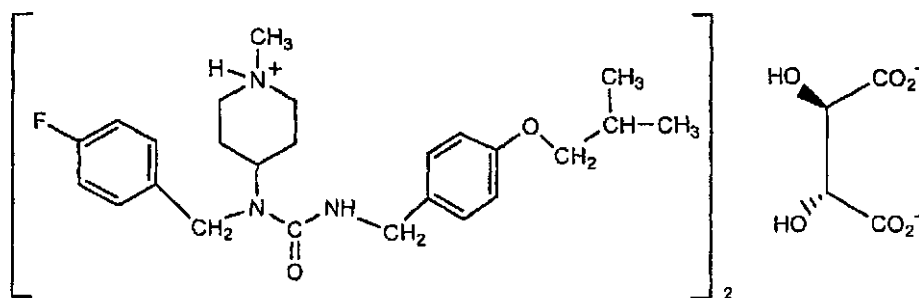
Forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida

5 La presente invención se refiere a los campos de medicina y química. Más particularmente, la presente invención se refiere a una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, y sus síntesis y usos.

10 El documento WO 01/66521 describe N-azacicloalquil-N-araquil carbamidas y amidas de ácido carboxílico, que constituyen una nueva clase de compuestos eficaces inhibiendo una actividad de receptores de monoamina, incluyendo el receptor de serotonina de la subclase 5-HT2A. Documento WO 01/66521. Los ejemplos de enfermedades para las que se pueden usar tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia y psicosis idiopáticas relacionadas, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos tales como depresiones importantes, trastorno bipolar, depresión con rasgos psicóticos y síndrome de Tourette. Otros tratamientos beneficiosos pueden ser psicosis inducida por fármacos y efectos secundarios de la enfermedad de Parkinson, así como psicosis derivadas de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer o de Huntington, hipertensión, migraña, vasoespasmio, isquemia y el tratamiento primario y prevención secundaria de diversas afecciones tromboticas, incluyendo infarto de miocardio, apoplejía trombotica o isquémica, púrpura trombocitopénica idiopática y trombotica, e insuficiencia venosa periférica.

20 Una realización descrita aquí incluye una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 12,0, alrededor de 10,7, alrededor de 5,86, alrededor de 4,84, alrededor de 4,70, alrededor de 4,57, y alrededor de 3,77, en lo sucesivo denominada Forma C. Una realización muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 12,0, alrededor de 10,7, alrededor de 7,4, alrededor de 6,9, alrededor de 6,6, alrededor de 6,2, alrededor de 5,86, alrededor de 5,53, alrededor de 5,28, alrededor de 5,16, alrededor de 4,84, alrededor de 4,70, alrededor de 4,57, alrededor de 4,38, alrededor de 4,09, alrededor de 3,94, alrededor de 3,77, alrededor de 3,71, alrededor de 3,49, alrededor de 3,46, alrededor de 3,25, alrededor de 3,08, y alrededor de 2,93.

25 Otra realización descrita aquí incluye un método para la preparación de la forma cristalina descrita anteriormente, que incluye suspender una forma sólida de un compuesto de fórmula IV en un disolvente aprótico:



(IV)

30 y agitar la suspensión mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina C, descrita aquí. En una realización, la temperatura del disolvente durante la etapa de suspensión es de alrededor de 30 a alrededor de 100°C. En una realización, el disolvente aprótico se selecciona del grupo que comprende uno o más de los siguientes: éteres alifáticos o cíclicos, ésteres carboxílicos, lactonas, alcanos, y cetonas alifáticas de C₃-C₈. En una realización, la siembra se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 40 a alrededor de 80°C. Una realización incluye además enfriar la suspensión a una velocidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 1°C/minuto. En una realización, la suspensión se enfría hasta alrededor de la temperatura ambiente.

35 Otra realización descrita aquí incluye un método para la preparación de la forma cristalina descrita anteriormente, que incluye suspender una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, o mezclas de formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, en un disolvente polar y aprótico a temperaturas de alrededor de 30 a alrededor de 70°C, agitar la suspensión mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina C, descrita aquí, y aislar el sólido cristalino a partir de la suspensión.

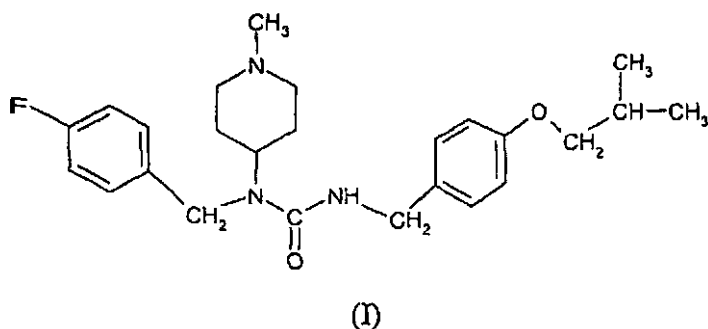
45 Otra realización descrita aquí incluye un método para la preparación de la forma cristalina descrita anteriormente, que incluye disolver una sal de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en un disolvente a temperaturas de alrededor de 0 a alrededor de 70°C, agitar la

disolución resultante a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 70°C mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina C, enfriar la suspensión obtenida a una velocidad de enfriamiento de alrededor de 5 a alrededor de 15°C por hora hasta una temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de la temperatura ambiente, y aislar sólido cristalino de la suspensión. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en uno o más de acetona, etanol, isopropanol, diclorometano, 1,4-dioxano, y acetonitrilo.

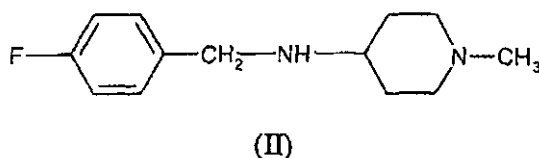
Otra realización descrita aquí incluye una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida obtenible mediante un procedimiento que incluye suspender una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, o mezclas de formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, en un disolvente apolar y aprótico a temperaturas de alrededor de 30 a alrededor de 70°C, agitar la suspensión mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina C, y aislar el sólido cristalino de la suspensión.

Otra realización descrita aquí incluye una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida obtenible mediante un procedimiento que incluye disolver una sal de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en tetrahidrofurano o acetona a temperaturas de alrededor de 0 a alrededor de 70°C, agitar la disolución resultante a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 70°C mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina C, enfriar la suspensión obtenida a una velocidad de enfriamiento de alrededor de 5 a alrededor de 15°C por hora hasta una temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de la temperatura ambiente, y aislar la forma cristalina a partir de la suspensión.

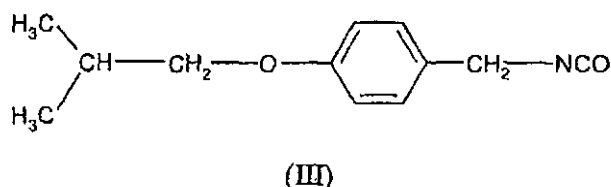
También se describe aquí un método para la preparación de un compuesto de fórmula I:



que incluye hacer reaccionar (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina de fórmula II



con 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato de fórmula III



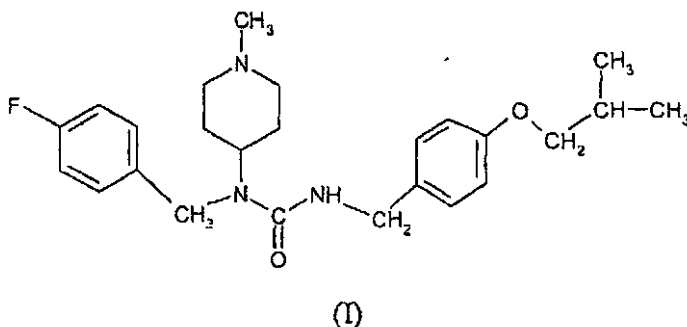
Por ejemplo, se usan alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes de la (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina por equivalente del 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato. Adicionalmente se puede incluir el aislamiento del compuesto de la fórmula I después de la reacción. El aislamiento puede incluir añadir un ácido formador de sal tras la reacción, aislar la sal formada mediante eliminación del disolvente, precipitación, o tanto eliminación del disolvente como precipitación, añadir la sal aislada a un sistema bifásico que comprende una fase de disolvente orgánico y una fase acuosa alcalina, y obtener el compuesto de fórmula I a partir de la fase de disolvente orgánico. El ácido formador de sal se puede seleccionar del grupo que consiste en uno o más de los siguientes: ácidos minerales, ácidos mono- o dicarboxílicos, y ácidos sulfónicos. El pH de la fase acuosa puede ser mayor que

alrededor de 8,5. Este pH se puede obtener añadiendo un hidróxido acuoso de metal alcalino. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte. El disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en uno o más de los siguientes: éteres alifáticos, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, alcoholes, lactonas, hidrocarburos halogenados, y cetonas alifáticas de C₃-C₈. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de -30°C a alrededor de 60°C.

También se describe aquí una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que muestra un punto de fusión de alrededor de 124°C, determinado con calorimetría diferencial de barrido (DSC) a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto.

También se describe aquí una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 13,0, alrededor de 10,9, alrededor de 6,5, alrededor de 4,7, alrededor de 4,3, alrededor de 4,22, y alrededor de 4,00. En una realización, la forma cristalina muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 13,0, alrededor de 10,9, alrededor de 6,8, alrededor de 6,5, alrededor de 6,2, alrededor de 5,2, alrededor de 4,7, alrededor de 4,5, alrededor de 4,3, alrededor de 4,22, alrededor de 4,00, alrededor de 3,53, alrededor de 3,40, alrededor de 3,28, alrededor de 3,24, alrededor de 3,19, alrededor de 3,08, alrededor de 2,91, y alrededor de 2,72.

También se describe aquí un método para la preparación de la forma cristalina anterior, que incluye disolver una sal de un compuesto de fórmula I en agua:



añadir una cantidad de un disolvente aprótico orgánico a la disolución salina acuosa suficiente para disolver el compuesto de fórmula I;

ajustar el pH de la disolución salina acuosa hasta un valor de al menos alrededor de 8,5 mediante adición de una base;

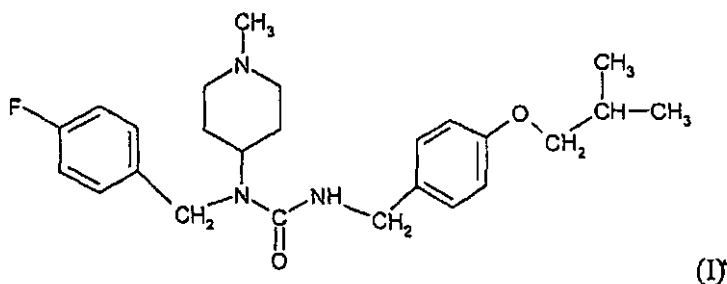
eliminar una parte del disolvente aprótico orgánico;

enfriar la disolución aprótica orgánica restante hasta menos de 15°C; y

aislar cualquier precipitado formado.

La sal del compuesto de fórmula I puede ser una sal de hemitartrato. También se puede incluir la extracción de la disolución acuosa con el disolvente orgánico y la recolección de todas las fases orgánicas antes de eliminar una parte del disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar del grupo que consiste en uno o más de los siguientes: hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, alcoholes, lactonas, éteres, y cetonas alifáticas de C₄-C₈.

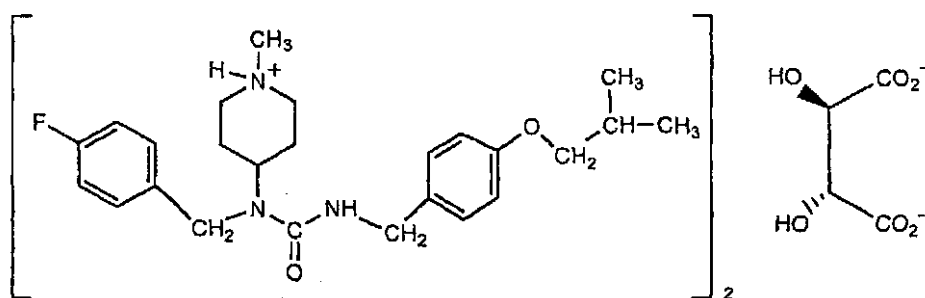
También se describe aquí una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida producida mediante el procedimiento que incluye disolver una sal de hemitartrato de un compuesto de fórmula I en agua:



añadir una cantidad de un disolvente aprótico orgánico a la disolución salina acuosa suficiente para disolver el compuesto de fórmula I, ajustar el pH de la disolución salina acuosa hasta un valor de al menos alrededor de 8,5 mediante adición de una base, extraer la disolución acuosa con el disolvente orgánico y recoger todas las fases orgánicas, eliminar una parte del disolvente aprótico orgánico, enfriar la disolución aprótica orgánica restante hasta

5

También se describe aquí hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV,



(IV).

También se describe aquí un método para la preparación de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, que comprende llevar a cabo la reacción para sintetizar el compuesto de fórmula I como se describe anteriormente, añadir ácido tartárico después de la reacción, y aislar la sal de hemitartrato formada. El aislamiento puede incluir obtener la sal de hemitartrato a partir de una suspensión formada tras la adición de ácido tartárico. El aislamiento puede incluir precipitar la sal de hemitartrato mediante enfriamiento, eliminación del disolvente, adición de un no disolvente, o una combinación de estos métodos.

10

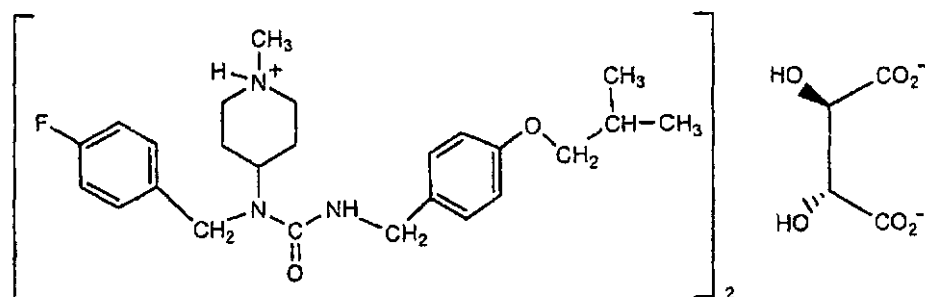
También se describe aquí una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 18,6, alrededor de 16,7, alrededor de 10,2, alrededor de 6,2, alrededor de 6,1, alrededor de 4,63, alrededor de 4,49, alrededor de 4,44, y alrededor de 3,96. El patrón de difracción de polvo de rayos X puede incluir picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 18,6, alrededor de 16,7, alrededor de 10,2, alrededor de 8,2, alrededor de 7,7, alrededor de 7,4, alrededor de 6,5, alrededor de 6,2, alrededor de 6,1, alrededor de 5,86, alrededor de 5,14, alrededor de 5,03, alrededor de 4,78, alrededor de 4,69, alrededor de 4,63, alrededor de 4,49, alrededor de 4,44, alrededor de 4,35, alrededor de 4,10, alrededor de 3,96, y alrededor de 3,66.

15

20

La forma cristalina anterior se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula IV en etanol o una mezcla de etanol e isopropanol:

25

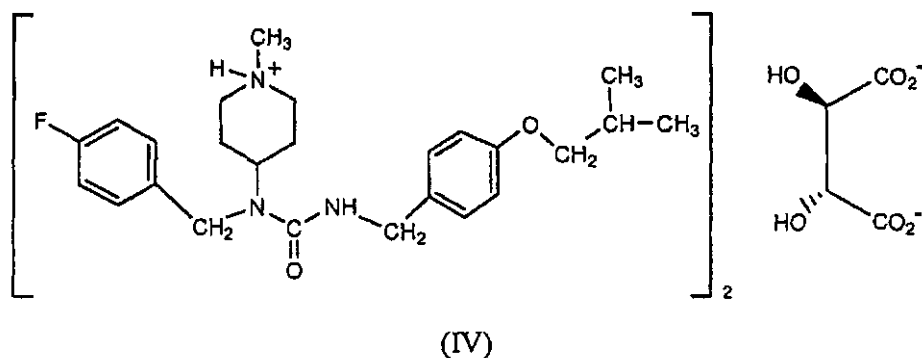


(IV)

enfriando la disolución hasta una temperatura menor que alrededor de 20°C, y aislando cualquier sólido precipitado resultante. La temperatura durante la etapa de disolución puede ser alrededor de 55 a alrededor de 90°C. La velocidad de enfriamiento durante la etapa de enfriamiento puede ser alrededor de 0,1 a alrededor de 3°C/minuto.

30

También se describe aquí una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida producida mediante un método que incluye disolver el compuesto de fórmula IV en etanol o una mezcla de etanol e isopropanol a una temperatura de alrededor de 55 a alrededor de 90°C:



enfriar la disolución hasta una temperatura menor que alrededor de 20°C a una velocidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 3°C/minuto, y aislar cualquier sólido precipitado resultante.

5 También se describe aquí una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 17,4, alrededor de 10,2, alrededor de 5,91, alrededor de 4,50, alrededor de 4,37, y alrededor de 3,87. El patrón de difracción de polvo de rayos X puede comprender picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 17,4, alrededor de 10,2, alrededor de 8,8, alrededor de 6,4, alrededor de 5,91, alrededor de 5,46, alrededor de 4,99, alrededor de 4,90, alrededor de 4,62, alrededor de 4,50, alrededor de 4,37, alrededor de 4,20, alrededor de 3,87, alrededor de 3,73, alrededor de 3,58, alrededor de 3,42, y alrededor de 2,90.

15 También se describe aquí una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que incluye de alrededor de 0% a alrededor de 6,6% de isopropanol o etanol que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 17,2, alrededor de 16,0, alrededor de 6,1, alrededor de 4,64, alrededor de 4,54, y alrededor de 4,37. El patrón de difracción de polvo de rayos X puede comprender picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 17,2, alrededor de 16,0, alrededor de 10,7, alrededor de 9,8, alrededor de 6,6, alrededor de 6,1, alrededor de 6,00, alrededor de 5,73, alrededor de 5,33, alrededor de 5,17, alrededor de 4,91, alrededor de 4,64, alrededor de 4,54, alrededor de 4,37, alrededor de 4,10, alrededor de 3,91, alrededor de 3,84, alrededor de 3,67, alrededor de 3,55, alrededor de 3,42, alrededor de 3,32, alrededor de 3,13, y alrededor de 3,06,

20 También se describe aquí una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que comprende alrededor de 5% de t-butil metil éter que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 17,3, alrededor de 16,2, alrededor de 10,6, alrededor de 9,8, alrededor de 8,1, alrededor de 7,5, alrededor de 6,6, alrededor de 6,0, alrededor de 5,28, alrededor de 5,09, alrededor de 4,90, alrededor de 4,72, alrededor de 4,51, alrededor de 4,39, alrededor de 4,26, alrededor de 4,04, alrededor de 3,86, alrededor de 3,70, alrededor de 3,54, alrededor de 3,48, y alrededor de 3,02.

25 También se describe aquí una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que comprende alrededor de 3% de tetrahidrofurano que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 19,0, alrededor de 16,0, alrededor de 13,0, alrededor de 7,8, alrededor de 6,4, alrededor de 6,2, alrededor de 5,74, alrededor de 5,29, alrededor de 5,04, alrededor de 4,83, alrededor de 4,62, alrededor de 4,50, alrededor de 4,34, alrededor de 4,24, alrededor de 4,05, alrededor de 3,89, alrededor de 3,76, alrededor de 3,58, y alrededor de 3,27.

35 Otras realizaciones descritas aquí incluyen composiciones farmacéuticas que incluyen la forma cristalina C descrita anteriormente y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización descrita aquí incluye la Forma C para uso en un método para inhibir una actividad de un receptor de monoamina.

Otra realización descrita aquí incluye la Forma C para uso en un método para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas.

40 En algunas realizaciones, la enfermedad neuropsiquiátrica se selecciona del grupo que consiste en psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, depresión psicótica, trastornos afectivos, demencia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastorno bipolar, psicosis derivada de hipertensión, migraña, vasoespasmo, e isquemia, tics motores, temblor, ralentización psicomotora, bradicinesia, y dolor neuropático.

45 Otra realización descrita aquí incluye la Forma C para uso en un método para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que

consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva, y demencia frontotemporal.

5 Otra realización descrita aquí incluye la Forma C para uso en un método para tratar discinesia asociada con terapia dopaminérgica.

Otra realización descrita aquí incluye la Forma C para uso en un método para tratar distonía, mioclono, o temblor asociado con terapia dopaminérgica.

10 Otra realización descrita aquí incluye la Forma C para uso en un método para tratar una afección trombótica. En algunas realizaciones, la afección trombótica se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, apoplejía trombótica o isquémica, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, insuficiencia venosa periférica, y enfermedad de Raynaud.

La Figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina Y de la base libre del compuesto de fórmula I.

La Figura 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina A del compuesto de fórmula IV.

15 La Figura 3 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina B del compuesto de fórmula IV.

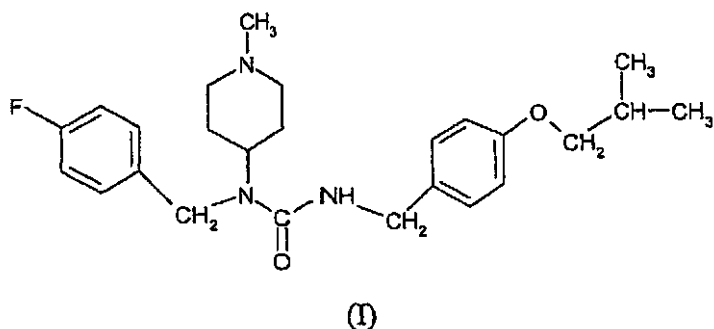
La Figura 4 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina C del compuesto de fórmula IV.

La Figura 5 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina D del compuesto de fórmula IV.

La Figura 6 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina E del compuesto de fórmula IV.

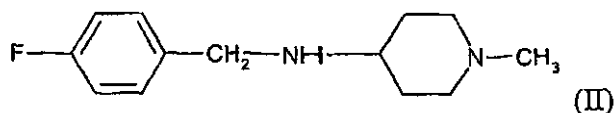
La Figura 7 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina F del compuesto de fórmula IV.

20 Otra N-azacicloalquil-N-araquil carbamida útil es N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula I:

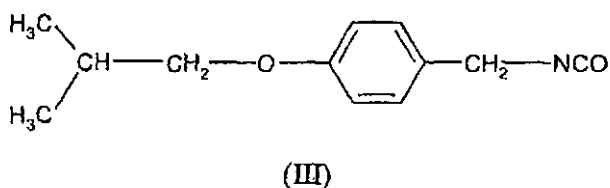


Síntesis de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida

25 Se describe un método para sintetizar el compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II ((4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina)



con el compuesto de fórmula III 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato



Por ejemplo, se usan alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina por equivalente de 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato. El compuesto de fórmula I resultante se puede aislar de la mezcla de reacción. Tras la reacción, se puede añadir un ácido formador de sal. La sal formada se puede aislar mediante eliminación del disolvente, precipitación, o tanto eliminación del disolvente como precipitación, seguido de la liberación del compuesto de fórmula I en condiciones acuosas alcalinas a través de la disolución en un disolvente orgánico en un sistema bifásico, y separando el compuesto de fórmula I de la disolución orgánica. Preferiblemente en la reacción se usa 1,0 equivalentes de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina por equivalente de 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácidos de Lewis como catalizadores, tales como sales metálicas, o más preferiblemente alcoxilatos metálicos. Algunos ejemplos son MgCl₂, FeCl₂, FeCl₃, FeBr₂, Fe(SO₄)₂, NiCl₂, BCl₃, AlCl₃, BBr₃, TiCl₄, TiBr₄, ZrCl₄, BCl₃, Al(O-alquilo de C₁-C₄)₃, y Ti(O-alquilo de C₁-C₄)₃. La cantidad de catalizador puede ser de alrededor de 0,001 a alrededor de 5 por ciento en peso, y preferiblemente alrededor de 0,01 a alrededor de 3 por ciento en peso con respecto al compuesto de fórmula II.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como éteres alifáticos (por ejemplo, éter dietílico, metil propil éter, éter dibutílico, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano), ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos o alcoholes (por ejemplo, ésteres alquílicos de C₂-C₄ de ácido acético), lactonas (por ejemplo, valerolactona), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, di- o triclórometano, tetracloroetano), cetonas de C₃-C₈ alifáticas (por ejemplo, acetona, metil propil cetona, cetona dietílica, o metil i- o t-butil cetona).

La temperatura de la reacción está preferiblemente en el intervalo de alrededor de -30°C a alrededor de 60°C, y más preferiblemente en el intervalo de alrededor de 5°C a alrededor de 30°C. El tiempo de reacción se puede controlar monitorizando el consumo del compuesto de fórmula II o fórmula III mediante la analítica del procedimiento en línea, o recuperando y analizando muestras fuera de línea.

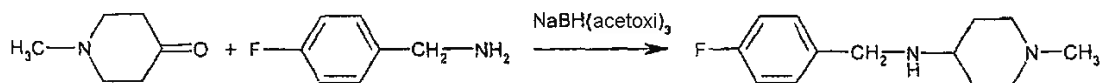
El aislamiento del compuesto de fórmula I se puede llevar a cabo mediante cualquier método adecuado, incluyendo eliminación del disolvente mediante destilación del residuo de la reacción a presión reducida y temperaturas más bajas, tales como hasta alrededor de 100°C, preferiblemente hasta alrededor de 80°C. El aislamiento también se puede producir mediante eliminación parcial del disolvente para incrementar la concentración, filtrando las impurezas, precipitando el compuesto sólido de fórmula I mediante concentración o adición posterior de un no disolvente tal como un hidrocarburo alifático (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, metilciclohexano, o agua), filtrando el sólido, y secando. El compuesto de fórmula I aislado se puede purificar mediante métodos conocidos tales como destilación o métodos cromatográficos.

Se encontró que la eliminación de impurezas, tales como subproductos formados, antes del aislamiento es una ruta conveniente para producir el compuesto de fórmula I con pureza elevada. Se encontró además que la purificación se puede mejorar eficazmente formando sales de la carbamida, que se pueden hacer precipitar como compuestos cristalinos y se pueden recrystalizar en disolventes para eliminar impurezas. La carbamida de fórmula I libre se libera entonces mediante disolución de la sal en agua, adición de una base, y extracción de la carbamida con un disolvente orgánico. Las disoluciones orgánicas se pueden lavar con agua y cloruro de sodio acuoso antes de la eliminación del disolvente mediante destilación, opcionalmente a presión reducida. Las impurezas se pueden eliminar en este método mediante precipitación o disolución en agua y después usando sistemas bifásicos. Cuando se desea la precipitación de la sal por facilidad de aislamiento mediante filtración o centrifugación, se puede llevar a cabo la eliminación parcial del disolvente orgánico y la adición de disolvente reciente. Los disolventes adecuados con baja solubilidad salina son disolventes orgánicos apróticos tales como hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, ésteres de ácidos carboxílicos y lactonas, acetonitrilo, y alcoholes que tienen al menos 3 átomos de carbono.

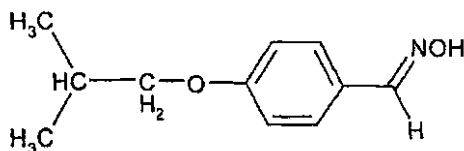
Los ácidos formadores de sales se pueden seleccionar de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos minerales (HCl, HBr, HI, H₂SO₄), ácidos mono- o dicarboxílicos (ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico) o ácidos sulfónicos (ácido metilsulfónico). Los ácidos se pueden añadir como disoluciones acuosas en cantidades suficientes para formar un precipitado sólido o cristalino. La cantidad puede oscilar desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula I, dependiendo principalmente de la funcionalidad del ácido y del exceso deseado para la formación completa y rápida de la sal.

Las sales se pueden disolver en agua, y se puede añadir un disolvente orgánico no miscible con agua para el compuesto de fórmula I para disolver el compuesto de fórmula I liberado cuando se añade la base. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como LiOH, NaOH o KOH. En una realización, el pH de la fase acuosa es mayor que alrededor de 8,5. La reacción se puede terminar desde minutos hasta 1 hora. La reacción se detiene preferiblemente después de 5 a 30 minutos. La fase orgánica se separa entonces, se lava opcionalmente con agua y con salmuera, y/o se filtra. El producto deseado se puede obtener mediante eliminación del disolvente y secado, o mediante precipitación con un no disolvente, filtración, y secado del residuo sólido. El compuesto de fórmula I se obtiene con una pureza elevada y rendimientos elevados.

Los materiales de partida para la reacción descrita anteriormente se pueden obtener mediante métodos conocidos y análogos. Específicamente, el compuesto de fórmula II se puede obtener mediante la reacción de N-metilpiperidin-4-ona con 4-fluorobencilamina en presencia de un hidruro metálico, por ejemplo según el esquema



Los compuestos de fórmula III se pueden preparar haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído con halogenuro de isobutilo (por ejemplo, bromuro de isobutilo) para formar 4-isobutoxibenzaldehído, que se puede convertir con hidroxilamina a la forma de aldoxima:



5

Esta oxima se puede hidrogenar catalíticamente con un catalizador de paladio a la 4-isobutoxibencilamina correspondiente, a partir de la cual se puede obtener el isocianato de fórmula III mediante reacción con fosgeno.

Forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida (Forma Y)

10

Usando el método descrito anteriormente, el compuesto de fórmula I se obtiene generalmente como un sólido sustancialmente amorfo, que se puede mezclar con pequeñas cantidades de una forma cristalina. Se encontró sorprendentemente que una forma cristalina pura se puede obtener a partir de la forma salina, tal como la sal de hemitartrato, cuando se libera la base en ciertas condiciones. Esta cristalización se puede usar incluso para purificar la base mediante recristalización de sales o mediante recristalización de la propia base.

15

En consecuencia, se proporciona una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que muestra un punto de fusión característico de alrededor de 124°C (temperatura pico), determinado mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto, en lo sucesivo designada como forma Y. La entalpía de fusión de la forma Y es alrededor de 99 J/g.

20

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma Y se representa en la Figura 1. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 13,0 (vs), 10,9 (vs), 6,8 (vw), 6,5 (s), 6,2 (w), 5,2 (w), 4,7 (m), 4,5 (w), 4,3 (s), 4,22 (vs), 4,00 (m), 3,53 (vw), 3,40 (vw), 3,28 (w), 3,24 (w), 3,19 (w), 3,08 (w), 2,91 (w), y 2,72 (w). Las abreviaturas entre paréntesis se usan aquí según lo siguiente: (vs) = intensidad muy fuerte, (s) = intensidad fuerte, (m) = intensidad media, (w) = intensidad débil, y (vw) = intensidad muy débil. En diversas realizaciones, la forma Y está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula I en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

25

La forma Y es una forma termodinámicamente muy estable del compuesto de fórmula I. La difracción de rayos X de polvo y DSC indican el carácter cristalino de la forma Y, y el análisis de la composición elemental obedece al compuesto de fórmula I. La forma cristalina Y de fórmula I se obtiene como un polvo blanco.

30

El compuesto de fórmula I es soluble en diversos disolventes orgánicos, y muestra una baja solubilidad en agua. Por el contrario, las sales del compuesto de fórmula I son muy solubles en agua. Estas propiedades se pueden usar para la preparación de la Forma Y del compuesto de fórmula L. Por ejemplo, un procedimiento para formar la Forma Y incluye:

35

- disolver en agua bajo agitación una forma salina de la fórmula I, preferiblemente la sal de hemitartrato;
- añadir una cantidad suficiente de un disolvente aprótico orgánico para la disolución del compuesto de fórmula I formado;
- ajustar el pH de la disolución salina acuosa hasta un valor de al menos 8,5 mediante adición de una base;
- extraer opcionalmente la fase acuosa con el disolvente orgánico y recoger todas las fases orgánicas;
- eliminar una parte del disolvente y enfriar la disolución orgánica restante hasta menos de 15°C;
- mantener a esta temperatura mientras se agita opcionalmente; y
- separar por filtración el precipitado, lavar el residuo sólido, y secarlo.

40

El licor madre se puede concentrar nuevamente y enfriar para incrementar el rendimiento. Los ácidos formadores de sales se pueden seleccionar de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácidos minerales (por ejemplo, HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄), ácidos mono- o dicarboxílicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido

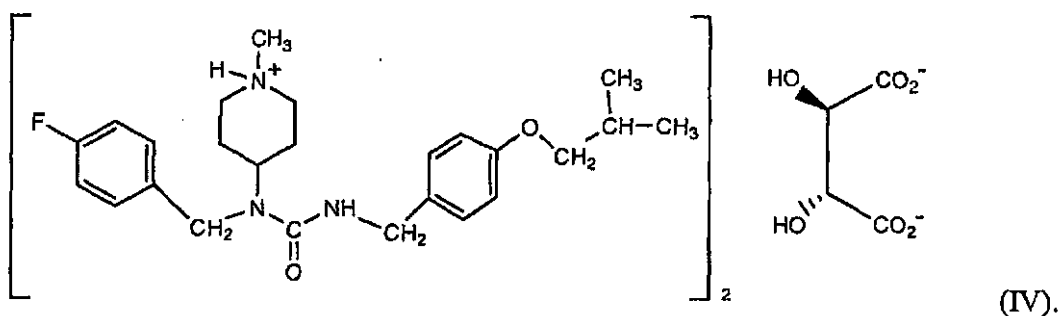
malónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico), ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metilsulfónico), ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido málico, ácido pámico, o ácido etano-1,2-disulfónico.

Los disolventes adecuados son hidrocarburos tales como tolueno, hidrocarburos halogenados tales como di- o trichlorometano, tetracloroetano, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos y alcoholes (ésteres alquílicos de C₂-C₄ de ácido acético) (acetato de etilo), lactonas (valerolactona), éteres (éter dietílico, metilpropil éter, t-butil-metil-éter, éter dibutílico, éter dimetilico), cetonas alifáticas de C₄-C₈ (metil propil cetona, dietil cetona o metil i- o t-butil cetona). El valor del pH en la etapa c) se puede ajustar ventajosamente a al menos 9,5. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos acuosos de metales alcalinos o alcalino-térreos tales como LiOH, NaOH, KOH o Ca(OH)₂.

La eliminación de una parte del disolvente sirve principalmente para concentrar la disolución orgánica de manera que contenga alrededor de 5 a alrededor de 30 por ciento en peso del compuesto de fórmula I. La temperatura de enfriamiento está preferiblemente en el intervalo de alrededor de -10 a alrededor de 10°C, y lo más preferible alrededor de 0°C a alrededor de 10°C. El tiempo de almacenamiento a esta temperatura opcionalmente bajo agitación es preferiblemente alrededor de 30 minutos a alrededor de 12 horas. La eliminación del disolvente residual se puede llevar a cabo de manera convencional a vacío, en un caudal de gas inerte, o en ambos.

Formación de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida

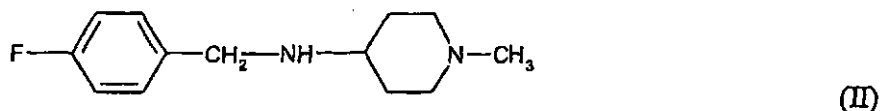
El compuesto de fórmula I tiene una baja solubilidad en agua. En consecuencia, se proporcionan formas del compuesto que son solubles en agua y por tanto tienen biodisponibilidad potenciada y características de procesamiento mejoradas para la preparación y formulación de composiciones farmacéuticas. Se encontró que un hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida es particularmente adecuado. En consecuencia, se proporciona hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida según la fórmula IV:



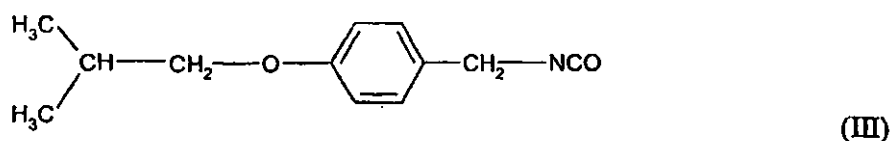
El compuesto de fórmula IV se puede preparar como una parte integrada del procedimiento para sintetizar el compuesto de fórmula I como se describe anteriormente usando ácido tartárico como el ácido formador de sal. Como alternativa, la sal de hemitartrato se puede formar mediante reacción del compuesto de fórmula I aislado con ácido tartárico.

El hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida se puede formar según el siguiente método:

a) se hacen reaccionar alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina de fórmula II



con 1 equivalente de 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato de fórmula III



b) se añade ácido tartárico, y

c) se aísla el hemitartrato del compuesto de fórmula I a partir de la suspensión obtenida.

El hemitartrato también se puede obtener mediante precipitación por enfriamiento, eliminación del disolvente, adición de un no disolvente, o una combinación de estos métodos. En una realización, se añade uno o más disolventes en la etapa b) que tienen una baja solubilidad para el hemitartrato, tal como acetato de isopropilo, una cetona (tal como acetona o 2-butanona), y/o tetrahidrofurano. La temperatura en la etapa b) es preferiblemente de alrededor de 15 a 5
alrededor de 30°C. El hemitartrato precipita y forma una suspensión, que se puede agitar hasta 3 días antes de separar por filtración el sólido de la mezcla de reacción preferiblemente en condiciones ambientales. El residuo sólido se puede lavar, y después se puede secar a temperaturas hasta 50°C, si se desea, a vacío.

El hemitartrato de fórmula IV se obtiene con rendimientos y pureza elevados. Los licores madre se pueden usar para aislar más hemitartrato de fórmula IV de la manera habitual. El hemitartrato se puede purificar adicionalmente mediante conversión en la base libre de fórmula I y aislamiento de una disolución de la base, que entonces se usa para reprecipitar el hemitartrato mediante adición de ácido tartárico.

Formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida (formas A-C)

Se encontró sorprendentemente que el compuesto de fórmula IV se puede obtener en varias formas cristalinas. Una de tales formas sólidas cristalinas producidas por el método descrito anteriormente se denomina en lo sucesivo forma cristalina A. La forma cristalina A contiene generalmente algo de agua, como se demuestra cuando se somete a calor en análisis termogravimétrico acoplado a espectroscopía de infrarrojos con FT, o mediante valoración de Karl Fischer. El contenido de agua puede oscilar hasta una cantidad de alrededor de 2 a 3 por ciento en peso, lo que correspondería generalmente a un hemihidrato. Sin embargo, el agua está sólo débilmente unida, puesto que la pérdida de peso comienza justo por encima de la temperatura ambiente y se termina a alrededor de 150°C. El agua también se puede eliminar fácilmente mediante tratamiento con nitrógeno seco durante un tiempo más prolongado (a alrededor de hasta 20 horas), y la forma A también puede existir en un estado libre de agua. DSC indica que el punto de fusión de la forma deshidratada A es alrededor de 133-135°C (temperatura pico), con una entalpía de fusión de alrededor de 70 J/g. La Forma A muestra una captación considerable de agua cuando se expone a la humedad, especialmente por encima del 75% de humedad relativa. El agua se desprende cuando la humedad relativa se disminuye hasta 50% y menos. Este comportamiento es típico para un sólido deliquescente. El compuesto de fórmula IV como forma cristalina A es muy soluble en metanol, agua, o disolventes orgánicos mezclados con agua. El compuesto de fórmula IV muestra una baja solubilidad en otros disolventes orgánicos. La forma cristalina A puede contener cantidades más pequeñas de forma cristalina C (descrita más abajo), cuando se fabrica según el procedimiento anterior.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma A se representa en la Figura 2. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 18,6 (s), 16,7 (vs), 10,2 (s), 8,2 (m), 7,7 (w), 7,4 (w), 6,5 (w), 6,2 (m), 6,1 (vs), 5,86 (w), 5,14 (m), 5,03 (m), 4,78 (m), 4,69 (m), 4,63 (s), 4,49 (s), 4,44 (vs), 4,35 (m), 4,10 (m), 3,96 (s), y 3,66 (m). En diversas realizaciones, la forma A está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

La forma cristalina A se puede preparar de manera controlada mediante cristalización en etanol, opcionalmente mezclado con isopropanol. En consecuencia, un procedimiento para la preparación de la forma cristalina A incluye:

- a) disolver el compuesto de fórmula IV en etanol o una mezcla de etanol e isopropanol a temperatura elevada;
- b) enfriar lentamente la disolución hasta una temperatura menor que 20°C; y
- c) separar por filtración el sólido precipitado y secarlo.

Las mezclas de etanol e isopropanol pueden contener hasta alrededor de 15 y más preferiblemente hasta 10 por ciento en volumen de isopropanol. El disolvente preferido es etanol. También se prefiere usar etanol seco, opcionalmente en mezcla con isopropanol seco. La temperatura elevada puede ser de alrededor de 55 a alrededor de 90°C, y preferiblemente de alrededor de 55 a alrededor de 65°C. La mezcla se agita a temperaturas elevadas hasta que el compuesto de fórmula IV está completamente disuelto. El enfriamiento lento puede significar una velocidad de enfriamiento de alrededor de 0,1 a alrededor de 3°C/minuto, preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 2°C/minuto, y particularmente alrededor de 0,2 a alrededor de 1°C/minuto. La cristalización comenzó por debajo de alrededor de 50°C, y se observó que se puede formar una pasta espesa cuando se agita a tal temperatura durante alrededor de 1 hora. El calentamiento nuevamente hasta la mayor temperatura y después el enfriamiento de nuevo generalmente da como resultado una suspensión, que se puede agitar a alrededor de 40 a alrededor de 50°C y también cuando se enfría adicionalmente hasta una temperatura menor que alrededor de 20°C, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 15°C. La velocidad de enfriamiento después de agitar puede ser alrededor de 0,1 a alrededor de 3°C/minuto, y preferiblemente alrededor de 0,3 a alrededor de 1°C/minuto. El sólido cristalino resultante se separa entonces por filtración y se seca mediante succión de aire seco a través de la torta del filtro a temperaturas de alrededor de 25 a menos de alrededor de 40°C, preferiblemente a alrededor de 30°C. El

secado se puede terminar manteniendo el sólido presecado durante un cierto tiempo a vacío a temperatura ambiente o elevada.

El compuesto de fórmula IV se puede transformar en una forma completamente amorfa disolviendo el compuesto en un disolvente tal como, por ejemplo, agua, y liofilizando la disolución. La forma amorfa se puede usar entonces para fabricar otras formas polimórficas o pseudopolimórficas.

Otra forma cristalina del compuesto de fórmula IV se puede preparar usando procedimientos de equilibrio de fases de manera reproducible usando acetato de etilo, acetona, metil-etil cetona, o acetonitrilo como disolvente. Este sólido cristalino se denomina en lo sucesivo forma cristalina B. La forma cristalina B puede contener algo de agua, como se demuestra cuando se somete a calor en análisis termogravimétrico acoplado a espectroscopía de infrarrojos con FT, o mediante valoración de Karl Fischer. El contenido de agua puede oscilar hasta una cantidad de alrededor de 3,4 por ciento en peso. Esta cantidad indica generalmente un monohidrato estable en condiciones ambientales (el contenido teórico sería 3,5%). Sin embargo, el agua está sólo débilmente unida, puesto que se observa una pérdida de peso a temperatura ambiente y baja humedad relativa de alrededor de menos de 20%, y la forma B también puede existir en un estado libre de agua. El punto de fusión de la forma deshidratada B es alrededor de 135°C, con una entalpía de fusión de alrededor de 71 J/g. La forma B muestra una captación considerable de agua cuando se expone a humedad elevada, especialmente por encima de 80% de humedad relativa. Sin embargo, la higróscopia es menos pronunciada que la observada en la forma A, y no se encuentra deliquesencia a humedad relativa elevada de alrededor de 90%.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B se representa en la Figura 3. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 7,4 (vs), 10,2 (s), 8,8 (w), 6,4 (w), 5,91 (vs), 5,46 (w), 4,99 (m), 4,90 (m), 4,62 (m), 4,50 (vs), 4,37 (vs), 4,20 (w), 3,87 (vs), 3,73 (w), 3,58 (m), 3,42 (w), y 2,90 (w). En diversas realizaciones, la forma B está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

La forma cristalina B se puede preparar de manera controlada mediante diversos procedimientos. Por ejemplo, se precipita en disoluciones en disolventes polares tales como agua o cloruro de metileno usando no disolventes tales como metiletilcetona, heptano, tolueno, acetonitrilo o acetato de etilo a temperaturas de 0-40°C, y el equilibrio subsiguiente de fases sustancialmente a temperatura ambiente. Otro método es el equilibrio de suspensiones de otras formas cristalinas, tales como las formas cristalinas A o C, o sus mezclas, en disolventes tales como acetonitrilo, acetato de etilo, etanol/metiletilcetona, etanol/acetona, acetato de etilo saturado con agua, acetonitrilo o acetato de etilo que contiene alrededor de 1 por ciento en volumen de agua a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta alrededor de 40°C, opcionalmente con ciclos de temperatura. El equilibrado de las suspensiones con el material amorfo del compuesto de fórmula I a temperaturas de 0 a alrededor de 45°C, opcionalmente con la aplicación de ciclos de temperatura, es un método adicional para la preparación de la forma B. Los disolventes adecuados son heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, metiletilcetona, acetato de etilo o terc-butilmetiléter saturado con agua, o acetato de etilo/etanol que contiene 1 por ciento en volumen de agua.

Se observó que la forma cristalina A procedente de la producción del hemitartrato puede contener hasta cierto grado otra forma polimorfa, y la investigación posterior reveló que este polimorfo no es ni un hidrato ni un solvato. Este sólido cristalino se denomina en lo sucesivo como forma cristalina C. La forma cristalina C se puede preparar mediante equilibrado de la suspensión de las formas cristalinas A o B, preferiblemente con adición de cristales de siembra de la forma C. La forma cristalina C es termodinámica y químicamente más estable que las formas A o B. La forma cristalina C absorbe mucha menos agua que la forma A. La absorción de agua a una humedad relativa de alrededor de 95% es sólo alrededor de 1%, y no se observa deliquesencia o higróscopia. La exposición a humedad no da como resultado un cambio de la forma cristalina. La forma cristalina C es estable a 75% de humedad relativa en un recipiente abierto, y no absorbe agua hasta alrededor de 60°C. El análisis termogravimétrico da como resultado una pérdida de peso de alrededor de 0,9% por debajo de 150°C, lo que se puede atribuir a agua absorbida. La investigación con DSC a una velocidad de calentamiento de 20°C muestra una señal endotérmica a 177°C con una entalpía de fusión de alrededor de 129 J/g. La señal se atribuye a la temperatura de fusión (pico), con lo que la primera descomposición de la sustancia se observa por encima de 170°C. La solubilidad de la forma cristalina C en agua es muy elevada. La forma cristalina C es muy adecuada como compuesto activo en la fabricación y formulación de fármacos.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma C se representa en la Figura 4. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 12,0 (w), 10,7 (vs), 7,4 (vw), 6,9 (vw), 6,6 (vw), 6,2 (w), 5,86 (m), 5,53 (w), 5,28 (m), 5,16 (m), 4,84 (vs), 4,70 (m), 4,57 (s), 4,38 (m), 4,09 (w), 3,94 (w), 3,77 (s), 3,71 (m), 3,49 (w), 3,46 (w), 3,25 (w), 3,08 (w), y 2,93 (w). En diversas realizaciones, la forma C está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

En una realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina pura C a gran escala para la producción industrial del compuesto farmacéuticamente activo. Se encontró que la cristalización a partir de

las disoluciones calentadas y después enfriadas no da fácilmente como resultado la forma C. Se encontró además que la forma C se puede fabricar de manera controlada cuando las formas cristalinas A o B se equilibran en suspensión en presencia de un disolvente polar y aprótico y cuando se añaden cristales de semilla de la forma C. En una alternativa a usar cristales de semilla, se puede usar un material de partida que contiene algo de la forma cristalina C tras la preparación del compuesto de fórmula IV. El sólido en la suspensión puede tener cristales con un tamaño de partículas en el intervalo de 1 a alrededor de 200, y preferiblemente 2 a 100 μm , que se puede separar por filtración, se puede lavar y se puede secar en condiciones moderadas: por ejemplo, en un caso a 60°C a vacío. El tamaño de partículas obtenido puede depender de la escala de fabricación, del disolvente o mezcla de disolventes usado, de la velocidad de enfriamiento, y del número de cristales de siembra añadidos.

5

10

Un método para la preparación de la forma cristalina C comprende formar una suspensión de un compuesto sólido de fórmula IV en un disolvente aprótico a temperatura elevada, y agitar la suspensión, opcionalmente añadir semillas cristalinas de la forma C, hasta la conversión sustancialmente completa en forma pura C.

15

20

La temperatura del procedimiento puede ser de 20 a 100°C, y preferiblemente 40 a 80°C. Los disolventes adecuados para la conversión en la forma C se pueden seleccionar del grupo que comprende éteres alifáticos o cíclicos, ésteres carboxílicos, lactonas, alcanos y cetonas alifáticas de $\text{C}_3\text{-C}_8$. La siembra con cristales de la forma C se lleva a cabo preferiblemente cuando la forma sólida está en parte disuelta y se forma una disolución saturada en la que se suspende la forma sólida. La siembra se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 40 a 80°C, y más preferiblemente de 55 a 65°C. El tiempo de agitación de la suspensión puede ser de 30 minutos hasta días, y lo más preferible de 30 minutos hasta 6 horas. La suspensión se enfría lentamente antes del aislamiento del sólido mediante filtración o centrifugación, y la velocidad de enfriamiento puede ser de 0-1 a 1°C/minuto. El enfriamiento se puede llevar a cabo hasta una temperatura final próxima a la temperatura ambiente o por debajo.

Otra realización es un procedimiento para la preparación de la forma cristalina C de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV, que comprende:

25

a) suspender la forma amorfa o formas cristalinas A, B, D, E o F, o sus mezclas, en agitación en un disolvente polar y aprótico a temperaturas de 30 a 70°C;

b) continuar la agitación a temperaturas de 30 a 70°C y añadir semillas cristalinas de la forma cristalina C, cuando la forma cristalina C no está presente en el material de partida;

c) continuar agitando a temperaturas de 30 a 70°C hasta que se termina la formación de la forma cristalina C;

d) enfriar hasta la temperatura final del procedimiento;

30

e) aislar el sólido cristalino de la suspensión; y

f) lavar opcionalmente y secar después el sólido cristalino.

35

40

La forma cristalina A se puede usar como el material de partida, pero el procedimiento también se puede llevar a cabo con las formas B, D, E, y F, o con una forma amorfa. El material de partida se puede secar ventajosamente antes del uso. El secado a 40°C a vacío es generalmente suficiente para eliminar los disolventes residuales indeseados (por ejemplo, alcoholes, agua, o sus mezclas), que son perjudiciales para la formación de la forma C. Los disolventes adecuados para la cristalización de la forma C se pueden seleccionar del grupo que comprende éteres, ésteres carboxílicos, lactonas y cetonas alifáticas. Algunos ejemplos específicos y disolventes preferidos son éter dietílico, propil metil éter, t-butil metil éter, tetrahidrofurano, acetato de etilo, t-butil metil cetona, acetona, y metil etil cetona. Los disolventes más preferidos son cetonas, y se prefiere especialmente metil etil cetona y tetrahidrofurano. Las cantidades de formas cristalinas A o B en la suspensión, cuando se usan como materiales de partida, no son críticas, y la cantidad se elige de manera que la suspensión se pueda agitar a las temperaturas aplicadas. La temperatura en la etapa a) es preferiblemente a alrededor de la temperatura ambiente.

45

La temperatura en las etapas b) y c) puede oscilar de 10 a 60°C. Puede ser ventajoso aplicar ciclos de temperatura entre temperaturas más elevadas y más bajas. La cantidad de semillas cristalinas añadidas puede ser de 0,01 a 10, y preferiblemente 0,1 a 5 por ciento en peso, referida a la cantidad de formas cristalinas A y/o B. En general se prefiere la adición de semillas cristalinas a fin de acelerar la transformación de las formas cristalinas.

50

La agitación en la etapa c) se puede continuar durante horas a días, por ejemplo 0,5 horas a 3 días, y preferiblemente 2 horas a alrededor de 2 días. El tiempo de transformación/conversión depende sustancialmente de la escala, la temperatura, el disolvente usado, la intensidad de la agitación, y la cantidad de semillas cristalinas añadidas a la suspensión. El tiempo de conversión se puede controlar monitorizando la relación de la forma que desaparece y la forma C producida ya sea mediante una analítica del procedimiento en línea, o recuperando y analizando muestras fuera de línea.

55

El aislamiento del sólido cristalino se puede llevar a cabo mediante centrifugación o filtración. El producto se puede lavar por ejemplo con un disolvente y después se puede secar sobre gas inerte seco, que se puede succionar a través de la torta del filtro opcionalmente a vacío o aplicando vacío durante un tiempo suficiente para eliminar los

disolventes. Se puede aplicar un secado adicional, ya sea a vacío y/o a temperaturas moderadas de hasta alrededor de 80°C. Se puede señalar que la forma C muestra excelentes propiedades en términos de filtración y secado, y se obtiene un material sólido que está esencialmente libre de disolvente residual, es decir, con menos de 1000 ppm, preferiblemente menos de 200 ppm.

5 Se encontró sorprendentemente que la forma cristalina C también se puede preparar mediante cristalización en una disolución del compuesto de fórmula IV en un disolvente seleccionado, y sembrando con forma cristalina C a temperatura elevada. En consecuencia, en una realización, se proporciona un método para preparar forma cristalina C, que comprende:

10 a) disolver la forma amorfa o las formas cristalinas A, B, D, E o F, o sus mezclas, con agitación en un disolvente adecuado a temperaturas de 0 a 70°C;

b) continuar la agitación y añadir semillas cristalinas de la forma cristalina C a la disolución a temperatura elevada, preferiblemente a alrededor de 50 a 70°C, y lo más preferible a 55 a 65°C;

c) continuar la agitación de la suspensión que se forma a la misma temperatura durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto de fórmula IV en la forma cristalina C;

15 d) enfriar la suspensión obtenida a una velocidad de enfriamiento de 5 a 15°C por hora hasta -20°C a la temperatura ambiente, y preferiblemente hasta 0 a 25°C;

e) aislar el sólido cristalino de la suspensión; y

f) opcionalmente lavar y después secar el sólido cristalino.

20 La cantidad del compuesto de fórmula IV en la etapa a) se escoge de manera que se obtengan disoluciones concentradas. La concentración que se puede alcanzar depende del disolvente o mezcla de disolventes usado, y de la solubilidad del material de partida. Se prefieren tetrahidrofurano, y mezclas que contienen tetrahidrofurano, como disolventes, puesto que se pueden disolver típicamente alrededor de 200 mg/ml de la forma A a la temperatura de reflujo. Sin embargo, se puede usar cualquier disolvente adecuado para disolver el material de partida. Los ejemplos no limitantes incluyen tetrahidrofurano, acetona, etanol, isopropanol, diclorometano, 1,4-dioxano, y acetonitrilo. La temperatura en la etapa a) es preferiblemente de 40 a 70°C. La cantidad de semillas cristalinas añadidas en la etapa b) puede ser de 0,1 a 15% en peso, y preferiblemente de 2 a 10% en peso, con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula IV disuelto. El tiempo de agitación en la etapa c) depende de la escala, y puede oscilar desde alrededor de 20 minutos hasta alrededor de 24 horas, más preferiblemente desde 25 minutos hasta 12 horas, y lo más preferible desde 30 minutos hasta 6 horas. La velocidad de enfriamiento en la etapa d) es preferiblemente de 8 a 12°C por hora. La agitación se puede continuar después del enfriamiento al intervalo de temperatura de enfriamiento durante hasta 24, preferiblemente 18 horas, y más preferiblemente 14 horas.

30 La forma cristalina C se puede obtener con una elevada pureza polimórfica. El material obtenido con los procedimientos descritos anteriormente puede contener material de partida residual, por ejemplo en cantidades de hasta 20 o hasta 10 por ciento en peso con respecto a la forma cristalina C. Estas mezclas también son muy adecuadas para las formulaciones farmacéuticas.

35 Solvatos de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida (Formas D-F)

40 El compuesto de fórmula IV puede formar diversos solvatos con ciertos disolventes. Estas formas pseudo-polimórficas se pueden usar en formulaciones farmacéuticas o para la producción de otras formas polimórficas. Estos solvatos pueden existir como formas solvatadas, es decir, que contienen una cantidad significativa del disolvente respectivo, o en una forma no solvatada correspondiente, es decir, en una forma libre de disolvente, en la que se retiene esencialmente la estructura cristalina.

45 Uno de tales solvatos se forma mediante equilibrado de la suspensión de la forma cristalina A o una forma amorfa del compuesto de fórmula IV en isopropanol. Después de secar en nitrógeno durante alrededor de 30 minutos, el solvato formado contiene alrededor de 6,0 a 6,6 por ciento en peso de isopropanol. El valor teórico para el hemisopropanolato es 5,6% de contenido de isopropanol, y se concluye que se ha formado el hemisolvato. El hemisolvato con isopropanol es estable cuando se expone a 53% de humedad relativa en un recipiente abierto. Esta forma se denomina aquí forma cristalina D.

50 El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma D se representa en la Figura 5. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 17,2 (s), 16,0 (m), 10,7 (vw), 9,8 (w), 6,6 (m), 6,1 (s), 6,00 (m), 5,73 (w), 5,33 (w), 5,17 (m), 4,91 (m), 4,64 (s), 4,54 (vs), 4,37 (vs), 4,10 (m), 3,91 (m), 3,84 (m), 3,67 (w), 3,55 (m), 3,42 (m), 3,32 (w), 3,13 (w), y 3,06 (m). La forma D puede estar presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV, en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

Se encontró además que se puede formar un solvato de t-butil metil éter (TBME) cuando la forma amorfa del compuesto de fórmula IV se somete a equilibrado de fases en TBME a temperatura ambiente. El contenido de TBME es alrededor de 5% en peso con respecto al compuesto de fórmula IV, medido mediante termogravimetría a una velocidad de calentamiento de 10°C. Esta forma se denomina aquí forma cristalina E.

5 El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma E se representa en la Figura 6. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 17,3 (vs), 16,2 (m), 10,6 (m), 9,8 (m), 8,1 (w), 7,5 (w), 6,6 (m), 6,0 (vs), 5,28 (m), 5,09 (s), 4,90 (m), 4,72 (vs), 4,51 (m), 4,39 (s), 4,26 (s), 4,04 (m), 3,86 (w), 3,70 (w), 3,54 (m), 3,48 (m), 3,02 (w). La forma E puede estar presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV, en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%,
10 siendo el resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

También se encontró que la cristalización del compuesto de fórmula IV en una disolución en tetrahidrofurano (THF) da como resultado un solvato de THF no estequiométrico, que contiene de 0 a alrededor de 3% de THF con respecto al compuesto de fórmula IV, según se mide mediante termogravimetría a una velocidad de calentamiento de 10°C. La liberación de disolvente comienza por encima de la temperatura ambiente, y está terminada cerca de
15 130°C. Esta forma se denomina aquí forma cristalina F.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma F se representa en la Figura 7. Específicamente, el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra los siguientes picos característicos expresados en valores d (Å): 19,0 (w), 16,0 (m), 13,0 (m), 7,8 (w), 6,4 (m), 6,2 (m), 5,74 (w), 5,29 (w), 5,04 (m), 4,83 (m), 4,62 (m), 4,50 (m), 4,34 (m), 4,24 (vs), 4,05 (m), 3,89 (m), 3,76 (m), 3,58 (w), y 3,27 (m). La forma F puede estar presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV, en cantidades de al menos alrededor de 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el
20 resto otras formas cristalinas (incluyendo hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

Estabilidad y formulaciones farmacéuticas

Como se menciona anteriormente, el compuesto de fórmula IV es especialmente adecuado como compuesto activo o profármaco en formulaciones farmacéuticas que inhiben una actividad de un receptor de monoamina, preferiblemente un receptor de serotonina de la subclase 5-HT_{2A}. El compuesto de fórmula IV tiene una solubilidad muy buena en sistemas acuosos, y la base libre se libera a intervalos de pH fisiológico, proporcionando una elevada biodisponibilidad. El compuesto de fórmula IV también posee una elevada estabilidad durante el almacenamiento.
25

Se encontró que la forma cristalina C es la forma más estable de todas las formas cristalinas encontradas. También se encontró que las formas cristalinas A y B son estables a temperaturas ambiente, estables en presencia de la forma C, y capaces de coexistir con la forma cristalina C. Las formas cristalinas A, B, y especialmente C, son adecuadas para diversos tipos y un amplio intervalo de formulaciones, incluso en presencia de componentes húmedos. Estas nuevas formas cristalinas A, B, y especialmente C, presentan ciertas ventajas para la fabricación, buena manipulación debido al tamaño y morfología convenientes de los cristales, a la muy buena estabilidad en condiciones de producción de diversos tipos de formulación, a la estabilidad durante el almacenamiento, a la elevada solubilidad, y a la elevada biodisponibilidad. Las formas cristalinas D, E y F también se pueden usar para formulaciones farmacéuticas.
30
35

La forma C es químicamente muy estable y se puede formular fácilmente en comprimidos o cualquier otra forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. A pesar de su elevada termoestabilidad, todavía presenta propiedades de solubilidad favorables, ya que su solubilidad acuosa es mayor que alrededor de 50 a 100 mg/ml. Las formas A, B, D, E, y F muestran una elevada solubilidad acuosa de más de 200 mg/ml. La solubilidad de todas las formas dependerá del pH en entornos acuosos.
40

Las formas A y B muestran suficiente estabilidad a presiones parciales de agua ambiental (es decir, a humedades relativas entre 20% y 75%). Además, las formas A y B son muy adecuadas para el procesamiento farmacéutico en entornos acuosos, por ejemplo para la granulación con agua o con mezclas de disolventes con agua.

45 En consecuencia, algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma C del compuesto de fórmula IV y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de compuesto de fórmula IV requerida depende sustancialmente del tipo de formulación y dosis deseadas durante períodos de tiempo de administración. La cantidad en una formulación oral puede ser de 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 0,5 a 300 mg, y más preferiblemente de 1 a 100 mg. Las formulaciones orales pueden ser formulaciones sólidas tales como cápsulas, comprimidos, pastillas y trociscos, o formulaciones líquidas tales como suspensiones acuosas, elixires y jarabes. Las formulaciones sólidas y líquidas engloban también la incorporación del compuesto de fórmula IV en alimento líquido o sólido. Los líquidos también engloban disoluciones del compuesto de fórmula IV para aplicaciones parenterales tales como infusión o inyección.
50

Las formas cristalinas descritas anteriormente se pueden usar directamente como polvo (por ejemplo, partículas micronizadas), gránulos, suspensiones o disoluciones, o se pueden combinar junto con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables mezclando los componentes y opcionalmente dividiéndolos finamente, y llenando después cápsulas, compuestas por ejemplo de gelatina dura o blanda, prensando comprimidos, pastillas o trociscos,
55

o suspendiendo o disolviéndolos en vehículos para suspensiones, elixires y jarabes. Tras la compresión, se pueden aplicar revestimientos para formar pastillas.

5 Los ingredientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los diversos tipos de formulaciones, y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes tales como polímeros naturales o sintéticos, excipientes, lubricantes, tensioactivos, agentes edulcorantes y saborizantes, materiales de revestimiento, conservantes, colorantes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, y vehículos para los diversos tipos de formulación.

10 Los ejemplos de aglutinantes son goma de tragacanto, goma arábica, almidón, gelatina, y polímeros degradables biológicos tales como homo- o copoliésteres de ácidos dicarboxílicos, alquilenglicoles, polialquilenglicoles y/o ácidos hidroxycarboxílicos alifáticos; homo- o copoliamidas de ácidos dicarboxílicos, alquilendiaminas, y/o ácidos aminocarboxílicos alifáticos; copolímeros de poliéster-poliamida correspondientes, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfaceno y policarbonatos. Los polímeros degradables biológicos pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Los ejemplos específicos son poliácido glicólico, poliácido láctico, y poli- d,l-lactida/glicolida. Otros ejemplos para polímeros son polímeros solubles en agua tales como polioxaalquilenos (por ejemplo, polioxetileno, polioxapropileno y sus polímeros mixtos), poliacrilamidas y poliacrilamidas hidroxialquiladas, poliácido maleico y sus ésteres o amidas, poliácido acrílico y sus ésteres o amidas, polialcohol vinílico y sus ésteres o éteres, polivinilimidazol, polivinilpirrolidona, y polímeros naturales como quitosano.

Los ejemplos para excipientes son fosfatos tales como fosfato dicálcico.

Los ejemplos para lubricantes son aceites naturales o sintéticos, grasas, ceras, o sales de ácidos grasos como estearato de magnesio.

20 Los tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros, o neutros. Los ejemplos para tensioactivos son lecitina, fosfolípidos, sulfato de octilo, sulfato de decilo, sulfato de dodecilo, sulfato de tetradecilo, sulfato de hexadecilo y sulfato de octadecilo, oleato de Na o caprato de Na, ácidos 1-acilaminoetano-2-sulfónicos, tales como ácido 1-octanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-decanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-dodecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-tetradecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-hexadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido 1-octadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido taurocólico y ácido taurodesoxicólico, ácidos biliares y sus sales, tales como ácido cólico, ácido desoxicólico y glicocolatos sódicos, caprato de sodio o laurato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado y dioctilsulfosuccinato de sodio, cocamidopropilbetaína y laurilbetaína, alcoholes grasos, colesterolos, mono- o diestearato de glicerol, mono- o dioleato de glicerol y mono- o dipalmitato de glicerol, y estearato de polioxietileno.

30 Los ejemplos para agentes edulcorantes son sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo.

Los ejemplos para agentes saborizantes son menta piperita, aceite de gaulteria, o sabores de frutas como sabor de cereza o de naranja.

Los ejemplos para materiales de revestimiento son gelatina, cera, goma laca, azúcar o polímeros degradables biológicos.

35 Los ejemplos para conservantes son metil- o propilparabenos, ácido sórbico, clorobutanol, fenol y timerosal.

Los ejemplos para adyuvantes son fragancias.

Los ejemplos para espesantes son polímeros sintéticos, ácidos grasos y sales y ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos.

40 Los ejemplos para antioxidantes son vitaminas, tales como vitamina A, vitamina C, vitamina D o vitamina E, extractos vegetales o aceites de pescado.

Los ejemplos de vehículos líquidos son agua, alcoholes tales como etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y aceites. Los ejemplos de vehículos sólidos son talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares.

45 La formulación farmacéutica según la invención también puede contener agentes isotónicos, tales como azúcares, tampones o cloruro de sodio.

El compuesto de fórmula IV según la invención también se puede formular como un comprimido o polvo efervescente, que se desintegra en un entorno acuoso para proporcionar una disolución bebible.

Un jarabe o elixir puede contener el compuesto de fórmula IV, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, un conservante como metilparabeno, un colorante, y un agente saborizante.

50 También se pueden preparar formulaciones de liberación lenta a partir del compuesto de fórmula IV según la invención a fin de lograr una liberación controlada del agente activo en contacto con los fluidos corporales en el tubo digestivo, y para proporcionar un nivel sustancial constante y eficaz del agente activo en el plasma sanguíneo. El

5 compuesto de fórmula IV se puede embeber para este fin en una matriz polimérica de un polímero degradable biológico, un polímero soluble en agua o una mezcla de ambos, y opcionalmente tensioactivos adecuados. Embeber puede significar en este contexto la incorporación de micropartículas en una matriz de polímeros. Las formulaciones de liberación controlada también se pueden obtener mediante encapsulamiento de micropartículas dispersas o microgotitas emulsionadas vía tecnologías de revestimiento por dispersión o emulsión conocidas.

10 El compuesto de fórmula IV de esta invención es también útil para administrar una combinación de agentes eficaces terapéuticos a un animal. Tal terapia de combinación se puede llevar a cabo usando al menos algún otro agente terapéutico que se puede dispersar o disolver adicionalmente en una formulación. El compuesto de fórmula IV de esta invención, y sus formulaciones, respectivamente, también se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos que son eficaces para tratar una afección dada para proporcionar una terapia de combinación.

La forma cristalina y las composiciones farmacéuticas descritas aquí son muy adecuadas para el tratamiento eficaz de enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo psicosis, trastornos afectivos, demencia, dolor neuropático e hipertensión.

15 Una realización adicional es la Forma C para uso en la inhibición de una actividad de un receptor de monoamina, preferiblemente un receptor de serotonina de la subclase 5-HT_{2A}.

20 Una realización es la Forma C para uso en un método para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo las enfermedades neuropsiquiátricas seleccionadas del grupo que consiste en psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, depresión psicótica, trastornos afectivos, demencia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastorno bipolar, psicosis derivada de hipertensión, migraña, vasoespasma, e isquemia, tics motores, temblor, ralentización psicomotora, bradicinesia, y dolor neuropático.

Otra realización es la Forma C para uso en un método para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva, y demencia frontotemporal.

25 Otra realización es la Forma C para uso en un método para tratar discinesia asociada con terapia dopaminérgica.

Otra realización es la Forma C para uso en un método para tratar distonía, mioclono, o temblor asociado con terapia dopaminérgica.

30 Otra realización es la Forma C para uso en un método para tratar una afección trombótica, incluyendo infarto de miocardio, apoplejía trombótica o isquémica, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, insuficiencia venosa periférica, y enfermedad de Raynaud.

Otra realización es la Forma C para uso en un método para tratar adicción, incluyendo adicción a alcohol, adicción a opioides, y adicción a la nicotina.

Otra realización es la Forma C para uso en un método para tratar una disminución de la libido, o problemas de eyaculación.

35 EJEMPLOS

Procedimientos experimentales

40 Difracción de rayos X de polvo (PXRD): PXRD se llevó a cabo en un difractómetro de rayos X de polvo Philips 1710 usando la radiación de CuK_α. Los espaciamentos d se calcularon a partir de los 20 valores usando la longitud de onda de 1,54060 Å. Generalmente, los valores 2θ están dentro de un error de ±0,1-0,2°. Por lo tanto, el error experimental en los valores del espaciamiento d dependió de la localización del pico.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Perkin Elmer DSC 7 en una bandeja de muestras de oro sellada en nitrógeno para la caracterización de la forma A, y sellada en una humedad relativa de alrededor de 50% para la caracterización de la forma B. Velocidad de calentamiento 10 K/min. Todos los puntos de fusión se obtuvieron a partir de las temperaturas pico de las medidas de DSC, en lugar de las temperaturas de comienzo.

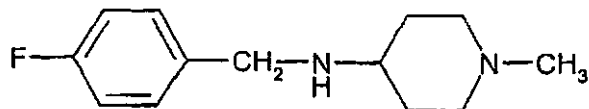
45 Espectroscopía de FT-Raman: Bruker RFS100. Nd: excitación de 1064 nm YAG, potencia del láser 100 mW, detector de Ge, 64 barridos, intervalo 25-3500 cm⁻¹, resolución 2 cm⁻¹.

TG-FTIR: Las medidas termogravimétricas se llevaron a cabo con una Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 acoplada a un Bruker FTIR Spectrometer Vector 22 (bandejas de muestras con orificios, atmósfera de nitrógeno, velocidad de calentamiento 10 K/min.).

50 HPLC: Las medidas de HPLC se llevaron a cabo con un HP LC1090M, Column Symmetry C18, 3,0-150 mm.

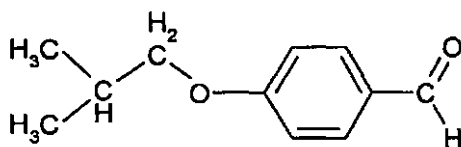
Ejemplo 1 de referencia: Preparación de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida

a) Preparación de



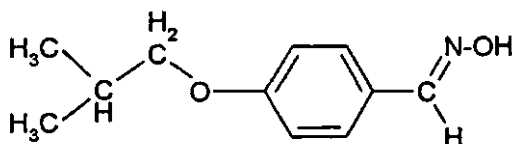
5 Se añadió triacetoxiborohidruro (6,5 kg) durante 1,5 h a una disolución de N-metilpiperid-4-ona (3,17 kg) y 4-fluorobencilamina (3,50 kg) en metanol (30 l), manteniendo la temperatura por debajo de 27°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 22°C. La amina residual se examinó mediante cromatografía en gel (4-fluorobencilamina: < 5%). Una disolución de hidróxido de sodio al 30% (12,1 kg) en agua (13,6 kg) se añadió en 75 minutos (min.), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. El metanol se eliminó por destilación hasta un volumen residual de 26 litros. Se añadió acetato de etilo (26 l), la disolución se agitó durante 15 min., las fases se decantaron durante 15 min., y la fase acuosa inferior se descartó. Se destiló acetato de etilo a presión reducida de la fase orgánica a 73-127°C. En esta etapa, el residuo se mezcló con un segundo lote bruto preparado según este método. Los productos combinados se destilaron entonces a 139-140°C/20 mbares para producir 11,2 kg de producto (> 82%).

15 b) Preparación de



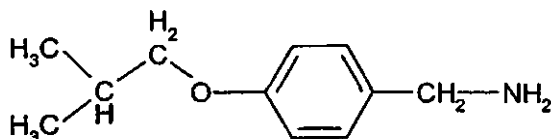
20 Se añadieron 4-hidroxibenzaldehído (4,0 kg) y etanol (20 l) a una disolución de bromuro de isobutilo (9,0 kg) en etanol (15 l). Se añadió carbonato de potasio (13,6 kg), y la suspensión se puso a reflujo (74-78°C) durante 5 días. El 4-hidroxibenzaldehído residual se examinó mediante HPLC (< 10%). La suspensión se enfrió hasta 20°C y se usó en la etapa siguiente.

c) Preparación de



25 Se añadió hidroxilamina (50% en agua, 8,7 kg) al producto procedente de la etapa b) anterior (174 l, 176 kg) y etanol (54 l). La suspensión se puso a reflujo (77°C) durante 3 h. El residuo sin reaccionar se examinó mediante HPLC (< 5%). La suspensión se enfrió hasta 30°C, se filtró, y el filtro se lavó con etanol (54 l). La disolución se concentró mediante destilación a presión reducida a 30°C hasta un volumen residual de 67 litros. La disolución se enfrió hasta 25°C, y se añadió agua (110 l). La suspensión se concentró mediante destilación a presión reducida a 30°C hasta un volumen residual de 102 litros. Se añadió éter de petróleo (fracción 60-90, 96 l), y la mezcla se calentó hasta reflujo (70°C). La disolución se enfrió hasta 40°C, y la cristalización se inició mediante siembra. La suspensión se enfrió hasta 5°C y se agitó durante 4 h. El producto se centrifugó, y la torta se lavó con éter de petróleo (fracción 60-90, 32 l). La torta húmeda se secó a alrededor de 40°C para producir 16 kg de producto (63%).

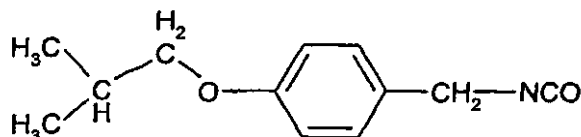
d) Preparación de



35 El producto procedente de la etapa c) anterior (15,7 kg) se disolvió en etanol (123 l). Se añadieron ácido acético (8,2 kg) y paladio sobre carbón húmedo al 5% (1,1 kg). La oxima se hidrogenó a 22°C y 1,5 bares durante 4 h. El consumo de la oxima se examinó mediante HPLC. El catalizador se filtró, y el disolvente se destiló a presión

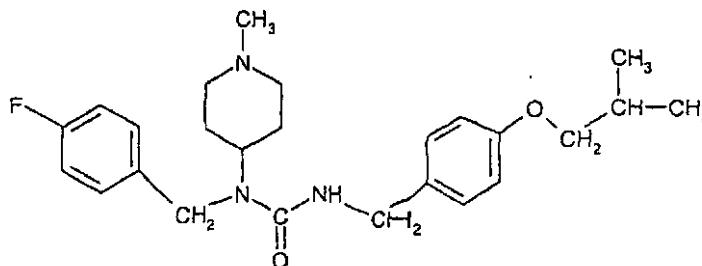
reducida a 36°C hasta un volumen final de 31 l. Se añadió acetato de etilo (63 l), y la mezcla se calentó a reflujo (75°C) hasta disolución. La disolución se enfrió hasta 45°C, y la cristalización se inició mediante siembra. La suspensión se enfrió hasta 6-10°C y se agitó durante 2,5 h. El producto se centrifugó, y la torta se lavó con 2 porciones de acetato de etilo (2 x 0,8 l). La torta húmeda se secó a una temperatura de alrededor de 40°C para producir 8 kg (41%).

e) Preparación de



Se añadió hidróxido de sodio acuoso (30%, 5,0 kg) a una suspensión del producto procedente de la etapa d) anterior (7,9 kg) en heptano (41 l). La disolución se calentó hasta 47°C, se agitó durante 15 min. y se decantó durante 15 min. El pH se examinó (pH > 12), y la fase acuosa se separó. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida a 47-65°C. Se añadió heptano (15 l), y después se eliminó mediante destilación a presión reducida a 58-65°C. Se añadió heptano (7 l), la disolución se filtró, y el filtro se lavó con heptano (7 l). El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida a 28-60°C. Se añadieron tetrahidrofurano (THF, 107 l) y trietilamina (TEA, 6,8 kg), y la temperatura se fijó a 22°C. En otro reactor, se introdujo fosgeno (5,0 kg) en tetrahidrofurano (88 l) previamente enfriado hasta -3°C. La disolución de THF y TEA se añadió a la disolución de fosgeno en 3 h 50 min., manteniendo la temperatura a -3°C. El reactor se lavó con tetrahidrofurano (22 l). La mezcla se agitó durante 45 min. a 20°C y después durante 90 min. a reflujo (65°C). El disolvente se destiló a presión reducida a 25-30°C hasta un volumen residual de 149 l. Se controló la ausencia de fosgeno. En esta etapa, el fosgeno todavía estaba presente, y la suspensión se desgasificó burbujeando nitrógeno a su través. Tras esta operación, el nivel de fosgeno encima de la disolución estaba por debajo de 0,075 ppm. La suspensión se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (30 l). El disolvente se destiló a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 40 l. Se añadió tetrahidrofurano (51 l), y el disolvente se destiló a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 40 l. El volumen final se ajustó a alrededor de 52 litros mediante adición de tetrahidrofurano (11 l). La disolución se analizó y se usó en la etapa siguiente.

f) Preparación del compuesto del título de fórmula I



El producto procedente de la etapa e) anterior (51 l) se añadió en 1 h a una disolución del producto procedente de la etapa a) (7,3 kg) en tetrahidrofurano (132 l) a 17°C. La línea se lavó con tetrahidrofurano (12 l), y la mezcla se agitó durante 15 h. El producto residual procedente de la primera etapa se examinó mediante HPLC. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida a 20-38°C hasta un volumen residual de 165 l. Se añadió carbón (Norit SX1-G, 0,7 kg), la mezcla se agitó durante 15 min. y se filtró. La línea se lavó con tetrahidrofurano (7 l), y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 30 l. Se añadió acetato de isopropilo (96 l) para obtener una disolución del compuesto del título de fórmula I, que contiene una pequeña cantidad de impurezas (principalmente subproductos procedentes de las reacciones previas). La eliminación del disolvente de una muestra produce un sólido sustancialmente amorfo.

La disolución con el producto bruto se usó para la preparación directa del hemi-tartrato y, simultáneamente, para la purificación de la base libre vía el hemi-tartrato a través de la cristalización de los disolventes adecuados.

Ejemplo 2 de referencia: Preparación de la forma cristalina pura Y del compuesto de fórmula I

Se disolvieron 15,78 g de de la sal de hemi-tartrato preparada según el Ejemplo 10 descrito más abajo en 130 ml de agua. Se añadieron 500 ml de TBME, y el pH se ajustó hasta 9,8 mediante adición de disolución 2 N de NaOH. Tras la precipitación de un sólido blanco, la fase acuosa se extrajo 5 veces mediante 500 ml de TBME. Las fases orgánicas se concentraron hasta que queda un volumen de alrededor de 400 ml. La disolución se almacenó a 6°C. El precipitado se filtró, se lavó con TBME, y finalmente se secó a vacío durante 5 horas. Rendimiento: 8,24 g de un

polvo blanco. El licor madre se concentró hasta un cuarto y se almacenó a 6°C. El precipitado se filtró y se secó a vacío durante 18 horas. Rendimiento: 1,6 g de un polvo blanco.

5 La PXRd reveló una muestra cristalina. El patrón de difracción de rayos X de polvo se muestra en la Figura 1, y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 1. La espectroscopía de Raman también indicó una muestra cristalina. No se encontraron picos de Raman del ácido tartárico. TG-FTIR reveló una pérdida de masa de alrededor de 0,4% entre 60°C y 150°C, que se cree que está provocado por la liberación de TBME. Por encima de alrededor de 190°C, la muestra comenzó a descomponerse. DSC (-50°C a 210°C, 10°C/min.) reveló una endoterma de fusión a 124°C.

Tabla 1: Espaciamentos d para la forma cristalina Y (base libre)

Ángulo [°2θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,8	13,0	vs
8,1	10,9	vs
13,0	6,8	vw
13,7	6,5	s
14,4	6,2	w
17,0	5,2	w
19,1	4,7	m
19,7	4,5	w
20,8	4,3	s
21,0	4,22	vs
22,2	4,00	m
25,2	3,53	vw
26,2	3,40	vw
27,1	3,28	w
27,5	3,24	w
27,9	3,19	w
29,0	3,08	w
30,7	2,91	w
33,0	2,72	w

10

La solubilidad aproximada de la base libre se determinó a temperatura ambiente para 11 disolventes, como se enumera en Tabla 2.

Tabla 2: Solubilidad aproximada de la base cristalina libre de fórmula I en diversos disolventes

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
acetona	100
etanol	260
acetato de etilo	< 30
isopropanol	100

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
tetrahidrofurano	> 250
acetonitrilo	< 50
diclorometano	> 500
1,4-dioxano	140
metanol	170
tolueno	< 70
agua	<4

Ejemplo 3 de referencia: Preparación del hemi-tartrato de fórmula IV a partir de la disolución obtenida en el Ejemplo 1(f)

a) Formación de la sal del producto bruto

5 A la disolución del compuesto de Fórmula I en acetato de isopropilo (96 l) según el Ejemplo 1(f) se añadió, a 23°C, una disolución previamente preparada de ácido tartárico (1,7 kg) en agua (1,7 l) y tetrahidrofurano (23 l). La suspensión residual se agitó durante 2,5 días a 22°C. El producto de tartrato bruto se centrifugó, y la torta se lavó con 4 porciones de acetato de isopropilo (4 x 23 l). Se guardó un total de 107 kg de licores madre para usarlos más tarde en la obtención de la sal de hemi-tartrato. La torta húmeda se secó a alrededor de 40°C para producir 8,3 kg (50%) de producto.

b) Purificación

15 El producto de tartrato bruto de la etapa a) anterior (8,1 kg) se disolvió en agua desmineralizada (41 l) a 22°C. Se añadieron acetato de isopropilo (40 l), hidróxido de sodio acuoso al 30% (4,3 kg) y cloruro de sodio (2 kg). El pH se examinó (> 12), y la disolución se agitó durante 15 min. La disolución se decantó durante 15 min., y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (12 l). Se añadieron agua desmineralizada (20 l) y cloruro de sodio (2,0 kg) a las fases orgánicas combinadas, la disolución se agitó durante 15 min., se decantó durante 15 min., y la fase acuosa se descartó. Se añadió carbón (0,4 kg), y la mezcla se agitó durante 20 min. y se filtró. Tras un lavado de línea con acetato de isopropilo (12 l), el disolvente se eliminó a presión reducida a 20-25°C. Se añadió heptano (49 l), y la suspensión se agitó durante 15 min. a 40°C. Después, se eliminaron 8 l de disolvente mediante destilación a presión reducida a 38-41°C. La suspensión se enfrió hasta 20°C y se agitó durante 1 h. El producto se centrifugó, y la torta se lavó con heptano (5 l). El compuesto húmedo de Fórmula I (5,5 kg) se disolvió en etanol (28 l) a 45°C. Se añadió a 45°C una disolución de ácido tartárico (0,72 kg) en etanol (11 l), y la línea se lavó con etanol (9 l). La disolución se enfrió hasta 43°C, se sembró con la sal de hemi-tartrato del compuesto de Fórmula I, después la suspensión se enfrió hasta 35°C en 30 min., se agitó a esta temperatura durante 1 h, y se enfrió hasta -5°C. Después de 14 h a esta temperatura, el producto se centrifugó y se lavó con dos porciones de etanol (2 x 6 l). Se guardó un total de 42 kg de licores madre para usarlos más tarde en la obtención de la sal de hemi-tartrato. La torta húmeda se secó a alrededor de 45°C durante 76 h para producir 4 kg.

c) Aislamiento adicional de los licores madre

30 De los licores madre guardados, se obtuvo producto adicional según lo siguiente. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida a 24-26°C a partir de una disolución de los licores madre del tartrato bruto (107 kg) de la etapa a) y los licores madre del tartrato de Fórmula I (42 kg) de la etapa b) hasta un volumen residual de 27 l. Se añadió agua desmineralizada (25 l), y la mezcla se concentró hasta un volumen residual de 32 l mediante destilación a presión reducida a 24-26°C. Se añadieron acetato de isopropilo (30 l) e hidróxido de sodio acuoso al 30% (2,7 kg). El pH se examinó (>12), y la disolución se agitó durante 15 min. La disolución se decantó durante 15 min., y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (6 l). Se añadieron agua desmineralizada (9 l) y cloruro de sodio (0,9 kg) a las fases orgánicas combinadas, la disolución se agitó durante 15 min., se decantó durante 15 min., y la fase acuosa se descartó. Se añadió carbón (0,3 kg), la mezcla se agitó durante 20 min. y se filtró. Tras un lavado de línea con acetato de isopropilo (8 l), el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 12 l, pero no hasta sequedad. Se añadió heptano (25 l) a 30°C, la suspensión se enfrió hasta 20°C, y se agitó durante 1,5 h. El producto se centrifugó, y la torta se lavó con heptano (2 x 5 l). La torta húmeda (4,3 kg) se disolvió en etanol (23 l) a 45°C. Se añadió a 45°C una disolución de ácido tartárico (0,58 kg) en etanol (7,5 l), y la línea se lavó con etanol (6 l). La disolución se agitó durante 20 min. (cristalización del producto), y la suspensión se enfrió hasta 35°C en 30 min., se agitó a esta temperatura durante 1 h, y se enfrió hasta -5°C. Después de 14 h a esta temperatura, el producto se centrifugó y se

lavó con dos porciones de etanol (2 x 4 l). La torta húmeda se secó a alrededor de 45°C durante 80 h dando 3,3 kg de producto.

5 La PXRD de ambos productos reveló una muestra cristalina, y la elevada línea base indicó la presencia de partes amorfas y posiblemente de pequeñas cantidades de forma cristalina C. PXRD revela que el producto sólido contiene sustancialmente forma cristalina A de hemi-tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV. La forma cristalina A contiene algo de agua como se demostró cuando se sometió a calor en análisis termogravimétrico (TG-FTIR, la pérdida de 2,2% se atribuyó a agua y una pequeña cantidad de disolvente). La cantidad indica que la forma cristalina A fue un hemi-hidrato (valor teórico del contenido de agua 1,8%). Sin embargo, el agua estuvo sólo débilmente unida, puesto que la pérdida de peso comienza justo por encima de la temperatura ambiente y se terminó a alrededor de 150°C. El agua también se pudo eliminar fácilmente mediante tratamiento con nitrógeno seco durante un tiempo más prolongado (alrededor de hasta 10 20 horas). El punto de fusión de la forma A deshidratada fue alrededor de 133-135°C, con una entalpía de fusión de alrededor de 70 J/g (temperatura del pico, medida mediante DSC). La forma A muestra una captación considerable de agua cuando se expone a una humedad inferior al 75% de humedad relativa. El agua se desprendió cuando la 15 humedad relativa se disminuyó hasta 50% y menos. Este comportamiento fue típico para un sólido deliquescente.

La solubilidad aproximada se midió mediante preparación de disoluciones saturadas en diversos disolventes y determinación gravimétrica de la sustancia disuelta tras la eliminación del disolvente. Los resultados se dan en la Tabla 3.

Tabla 3: Solubilidad aproximada de la forma cristalina A del compuesto de fórmula IV

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
1,4-dioxano	~2
2-propanol	~1
acetona	~2
acetona/agua (1:1)	> 200
acetonitrilo	~2
diclorometano	> 30
dimetilsulfóxido	>200
etanol	> 10
acetato de etilo	< 1
2-propanol/agua (9:1)	< 1
metanol	> 100
metil etil cetona	< 1
t-butil metil éter	< 1
tetrahidrofurano	> 5
tolueno	< 1
agua	> 300

20

Ejemplo 4 de referencia: Preparación del hemi-tartrato de fórmula IV a partir de la base libre bruta de fórmula I

25 El producto bruto del Ejemplo 1(f) (5,5 kg) se disolvió a 45°C en etanol (28 l). Se añadió a 45°C una disolución de (+)-L-ácido tartárico (0,72 kg) en etanol, y la línea se lavó con 9 l de etanol. La disolución se enfrió hasta 43°C y se sembró con el hemi-tartrato de fórmula IV. La suspensión se enfrió entonces hasta 35°C durante 30 min., se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y se enfrió con agitación hasta -5°C. Después de 14 horas agitando a esta temperatura, el producto se centrifugó y se lavó con 2 porciones de etanol (2 x 6 l). La torta húmeda se secó a 45°C durante 76 horas produciendo 4,0 kg de producto (83%, basado en ácido tartárico). PXRD del producto reveló que se formó polimorfo A.

Ejemplo 5 de referencia: Preparación del hemitartrato de fórmula IV a partir de la base libre bruta de fórmula I

Se disolvió a 45°C producto bruto según el Ejemplo 1(f) (4,3 kg) en etanol (23 l). Se añadió a 45°C una disolución de (+)-L-ácido tartárico (0,58 kg) en etanol, y la línea se lavó con 6 l de etanol. La disolución se agitó durante 20 min. (formación de precipitado sólido), y la suspensión se enfrió hasta 35°C durante 30 min. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y después se enfrió hasta -5°C. Después de 14 horas agitando a esta temperatura, el producto se centrifugó y se lavó con 2 porciones de etanol (2 x 4 l). La torta húmeda se secó a 45°C durante 80 horas produciendo 3,3 kg de producto (85%, basado en ácido tartárico). PXRD del producto reveló que se formó polimorfo A.

Ejemplo 6 de referencia: Preparación de la forma amorfa del compuesto de fórmula IV a través de liofilización de disolución acuosa

Se disolvieron 2,02 g de base libre bruta de fórmula I a temperatura ambiente en 8,0 ml de agua (Fluka n° 95306) a 23±2°C. La disolución obtenida se filtró a través de una unidad de filtración Millipore de 0,22 µm, y la disolución filtrada se transfirió a un matraz de vidrio redondo de 100 ml. La disolución transparente se congeló en un lecho de hielo seco (CO₂ sólido) a -78°C, y subsiguientemente el matraz de vidrio con la disolución congelada se conectó a un liofilizador. Tipo de liofilizador: CHRIST, BETA 2-8 LD-2. La presión inicial fue alrededor de 0,10 mbares, y la temperatura de la trampa fría fue -82°C, y la presión final fue 0,007 mbares. Después de alrededor de 15 horas, la liofilización estaba terminada, y se desconectó el matraz. El polvo sólido blanco obtenido se caracterizó mediante calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X de polvo. PXRD para el producto obtenido muestra el estado amorfo completo, e igualmente la medida de DSC revela un compuesto completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea cercana a 54°C y una ΔC_p de alrededor de 0,5 J/g°C.

Ejemplo 7 de referencia: Preparación de la forma A pura cristalina mediante recrystalización

Se suspendieron 142,5 g del producto procedente del Ejemplo 5 en etanol absoluto (750 ml). La suspensión blanca se calentó con agitación durante 30 min. hasta 70°C. A partir de 60°C, la disolución fue amarillenta clara. La disolución se enfrió lentamente, y el producto comenzó a cristalizar a alrededor de 48°C. El enfriamiento se llevó a cabo desde 48°C hasta 15°C durante 4 h. La suspensión se agitó durante 1,5 h a 15°C. Después, se formó una suspensión espesa. El precipitado se filtró a vacío, se lavó dos veces con 70 ml de etanol absoluto, y después se secó a vacío a 40°C. El peso seco fue 135,2 g (95% de rendimiento).

Este producto se suspendió nuevamente con agitación en 850 ml de etanol absoluto, y se calentó durante 30 min. a 75°C. La disolución se terminó, y la disolución fue sustancialmente incolora a partir de 58-60°C. La disolución se filtró a 75°C, la línea se lavó con 50 ml de etanol absoluto, y la disolución se dejó enfriar entonces con agitación. La cristalización se inició a 48°C. El producto cristalizó a alrededor de 42-44°C, y se formó un precipitado voluminoso. La suspensión se dejó enfriar toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a 20-22°C y se lavó dos veces con 50 ml de etanol absoluto. El producto blanco y sólido se secó durante 48 h a vacío a 42°C. El peso seco fue 123,6 g (92% de rendimiento).

El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la Figura 2, y los picos característicos en 2 theta con los valores del espaciamento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 4.

Tabla 4: Espaciamentos d para la forma cristalina A del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,7	18,6	s
5,3	16,7	vs
8,7	10,2	s
10,8	8,2	m
11,5	7,7	w
12,0	7,4	w
13,6	6,5	w
14,3	6,2	m
14,6	6,1	vs
15,1	5,86	w

17,2	5,14	m
17,6	5,03	m
18,6	4,78	m
18,9	4,69	m
19,1	4,63	s
19,8	4,49	s
20,0	4,44	vs
20,4	4,35	m
21,6	4,10	m
22,4	3,96	s
24,3	3,66	m
25,7	3,47	w
26,6	3,35	w
29,3	3,05	w

Ejemplo 8 de referencia: Preparación de la forma A pura cristalina mediante recrystalización

5 Se disolvieron con agitación a 65°C 105,0 g de compuesto de fórmula IV como se obtiene en el Ejemplo 5 en 560 ml de etanol absoluto, y después se enfrió con agitación hasta 48°C a una velocidad de enfriamiento de 1°C/min. La cristalización comenzó tras unos pocos minutos a esta temperatura, y la suspensión se convirtió en una pasta espesa en 1 h. La suspensión se calentó nuevamente hasta 60°C, y después se enfrió hasta 48°C a una velocidad de 1°C/min. La suspensión obtenida se agitó y se enfrió hasta 15°C a una velocidad de enfriamiento de 3°C/h. El precipitado cristalino se separó por filtración, y la botella se lavó con 50 ml de etanol absoluto enfriado hasta 5°C. El residuo cristalino se secó entonces en aire a 30°C durante 18 h y después a vacío y a temperatura ambiente durante 40 horas para producir 98,1 g de producto cristalino. PXRD indicó que el producto fue polimorfo A. TG-FTIR muestra una pérdida de peso de alrededor de 2,5%, que se atribuyó a agua y una pequeña cantidad de etanol.

Ejemplo 9 de referencia: Preparación de la forma pura cristalina A mediante recrystalización

15 Se disolvieron con agitación a 65°C 21,0 g de compuesto de fórmula IV como se obtuvo en el Ejemplo 3(b) en 112 ml de etanol absoluto, y después se enfrió con agitación hasta 48°C a una velocidad de enfriamiento de 1°C/min. La cristalización comenzó tras unos pocos minutos a esta temperatura, y la suspensión se convirtió en una pasta espesa en 1 h. La suspensión se calentó nuevamente hasta 60°C, y después se enfrió hasta 48°C a una velocidad de 1°C/min. La suspensión obtenida se agitó y se enfrió hasta 15°C a una velocidad de enfriamiento de 3°C/h. El precipitado cristalino se separó por filtración, y la botella se lavó con 10 ml de isopropanol absoluto enfriado hasta 5°C. El residuo cristalino se secó primero en nitrógeno a 25°C durante 18 h, y después a vacío y a temperatura ambiente durante 20 horas para producir 19,9 g de producto cristalino. PXRD indicó que el producto fue polimorfo A con similitudes con la forma D. TG-FTIR mostró una pérdida de peso de alrededor de 7,7%, que se atribuyó a isopropanol y agua. El producto se secó nuevamente a 30°C en aire durante 20 h, produciendo un producto con una pérdida de peso de alrededor de 5% de isopropanol y agua.

Ejemplo 10 de referencia: Preparación de la forma pura cristalina A mediante recrystalización

25 Se disolvieron con agitación a 65°C 150,0 g de compuesto de fórmula IV como se obtuvo en el Ejemplo 3(b) en 112 ml de etanol absoluto, y después se enfrió con agitación hasta 48°C a una velocidad de enfriamiento de 1°C/min. La cristalización comenzó tras unos pocos minutos a esta temperatura, y la suspensión se convirtió en una pasta espesa en 1 h. La suspensión se calentó nuevamente hasta 60°C, y después se enfrió hasta 48°C a una velocidad de 1°C/min. La suspensión obtenida se agitó y se enfrió hasta 15°C a una velocidad de enfriamiento de 3°C/h. El precipitado cristalino se separó por filtración, y la botella se lavó con 10 ml de etanol absoluto enfriado hasta 5°C. El residuo cristalino se secó primero a vacío y a 40°C durante 50 horas para producir 146 g de producto cristalino, que fue, según PXRD, polimorfo A puro.

Ejemplo 11 de referencia: Preparación de la forma A pura cristalina mediante equilibrado de la suspensión

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en un disolvente, y se agitó durante 4 días a temperatura variable con ciclo de 18 a 40°C. El producto se identificó como forma cristalina A mediante PXRD o espectroscopía Raman cuando se usaron los siguientes disolventes: etanol, isopropanol, heptano, metil etil éter, t-butil metil éter (TBME), etanol y TBME, etanol/heptano, TBME saturado con agua.

5 **Ejemplo 12 de referencia: Preparación de la forma pura cristalina A mediante equilibrado de la suspensión a partir de la forma amorfa**

Se suspendieron 64 mg de compuesto amorfo procedente del Ejemplo 6 en 1,0 ml de tetrahidrofurano, y se agitó a 5°C durante 18 horas. El sólido se filtró y se secó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La forma cristalina A se identificó mediante PXRD o espectroscopía Raman.

10 **Ejemplo 13 de referencia: Preparación de la forma pura cristalina A mediante equilibrado de la suspensión a partir de la forma amorfa**

Se suspendieron 20 mg de compuesto amorfo procedente del Ejemplo 6 en 500 µl de etanol/acetona (1:1), y después se agitó durante 3 días con ciclo desde la temperatura ambiente hasta 40°C. La forma cristalina A se identificó mediante espectroscopía Raman.

15 **Ejemplo 14 de referencia: Preparación de la forma pura cristalina A mediante equilibrado de la suspensión a partir de la forma amorfa**

Se suspendieron 20 mg de compuesto amorfo procedente del Ejemplo 6 en 500 µl de tetrahidrofurano, y después se agitó durante 3 días con ciclo desde la temperatura ambiente hasta 40°C. La forma cristalina A se identificó mediante espectroscopía Raman.

20 **Ejemplo 15 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante precipitación con anti-disolvente metil etil cetona**

25 Se añadieron 600 µl de una disolución acuosa que contiene alrededor de 160 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) a 10 ml de metil etil cetona (MEK) a 5°C. La suspensión se agitó durante 3 días. Se añadieron 5 ml de MEK, y la agitación se continuó durante 5 horas. El sólido se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 12 h. La forma cristalina B se identificó mediante XPRD o espectroscopía Raman. TG-FTIR muestra una pérdida de peso de alrededor de 2,5%, que se atribuyó a agua. El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la Figura 3, y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 5.

Tabla 5: Espaciamentos d para la forma cristalina B del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,1	17,4	vs
8,7	10,2	s
10,0	8,8	w
13,7	6,4	w
15,0	5,91	vs
16,2	5,46	w
17,8	4,99	m
18,1	4,90	m
19,2	4,62	m
19,7	4,50	vs
20,3	4,37	vs
21,1	4,20	w
23,0	3,87	vs
23,8	3,73	w

Ángulo [°2θ]	Espaciamientos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
24,8	3,58	m
26,1	3,42	w
30,8	2,90	w

Ejemplo 16 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante precipitación con anti-disolvente heptano

5 Se añadieron a temperatura ambiente a 3,0 ml de heptano 2,0 ml de una disolución que contiene 135 mg del compuesto de fórmula IV según el Ejemplo 3(b) en cloruro de metileno. La suspensión formada se agitó durante 24 h, después se separó por filtración, y se secó en aire a temperatura ambiente durante 8 h. La forma cristalina B se identificó mediante PXRD o espectroscopía Raman. La medida de DSC reveló un punto de fusión de alrededor de 131°C, con una entalpía de fusión de alrededor de 63 J/g.

10 **Ejemplo 17 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante precipitación con anti-disolvente tolueno**

15 Se añadieron a temperatura ambiente a 3,0 ml de tolueno 2,0 ml de una disolución que contiene 135 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en cloruro de metileno. La suspensión formada se agitó durante 24 h, después se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 14 h. La forma cristalina B se identificó mediante PXRD o espectroscopía Raman. La medida de DSC reveló un punto de fusión de casi 129°C, con una entalpía de fusión de alrededor de 71 J/g.

Ejemplo 18 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante precipitación con anti-disolvente acetonitrilo

20 Se añadieron a temperatura ambiente a 3,0 ml de acetonitrilo 2,0 ml de una disolución que contiene 135 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en cloruro de metileno. La suspensión formada se agitó durante 24 h, después se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 19 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante precipitación con anti-disolvente acetato de etilo

25 Se añadieron a temperatura ambiente a 10 ml de acetato de etilo 1,5 ml de una disolución que contiene 210 mg del compuesto de fórmula IV según el Ejemplo 3(b) en metanol. No precipitó ningún producto hasta que alrededor del 50% de la mezcla de disolventes acetato de etilo/metanol se evaporó a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a 15°C durante 18 h, después se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 12 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

30 **Ejemplo 20 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en acetonitrilo**

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en acetonitrilo, y se agitó durante 4 días a un ciclo de temperatura de 18 hasta 40°C, después se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

35 **Ejemplo 21 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en acetato de etilo**

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en 6 ml de acetato de etilo y se agitó durante 4 días a un ciclo de temperatura de 18 hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

40 **Ejemplo 22 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en etanol/MEK**

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en 5 ml de etanol/MEK (1:1) y se agitó durante 4 días a un ciclo de temperatura de 18 hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

45 **Ejemplo 23 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en acetato de etilo saturado con agua**

Se suspendieron 20 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 500 µl de acetato de etilo saturado con agua, y se agitó durante 3 días a un ciclo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 8 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

5 **Ejemplo 24 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en acetonitrilo que contiene 1% de agua**

10 Se suspendieron 20 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 500 µl de acetonitrilo que contiene 1% de agua, y se agitó durante 3 días a un ciclo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 16 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 25 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en acetato de etilo/agua

15 Se suspendió 1,0 g del material procedente del Ejemplo 6 en 10 ml de acetato de etilo y 100 µl de agua, y se agitó durante 100 h a temperatura ambiente, después se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 18 h. Se obtuvieron 750 mg de la forma cristalina B según se identificó mediante espectroscopía Raman y difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo 26 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con polimorfo A en etanol/MEK

20 Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula I procedente del Ejemplo 3(b) en 7 ml de etanol/MEK (1:1), y se agitó durante 4 días a un ciclo de temperatura de 18 hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 27 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con forma amorfa en heptano

25 Se suspendieron 60 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 1,0 ml de heptano, y se agitó a 40°C durante 18 h. El sólido se filtró y se secó en aire a 40°C durante 1 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 28 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con forma amorfa en acetato de etilo:

30 Se suspendieron 62 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 1,0 ml de acetato de etilo, y se agitó a 40°C durante 18 h. El sólido se separó por filtración y se secó en aire a 40°C durante 1 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 29 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con forma amorfa en acetonitrilo:

35 Se suspendieron 62 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 1,0 ml de acetonitrilo, y se agitó a 5°C durante 18 h. El sólido se separó por filtración y se secó en nitrógeno a 22°C durante 2 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 30 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con forma amorfa en MEK

40 Se suspendieron 149 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 3,0 ml de MEK, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido se separó por filtración y se secó en nitrógeno a 22°C durante 30 min. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 31 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con forma amorfa en acetato de etilo saturado con agua

45 Se suspendieron 20 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 500 µl de acetato de etilo saturado con agua, se agitó durante 3 días a un ciclo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 6 h. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 32 de referencia: Preparación de la forma cristalina B mediante equilibrado de la suspensión con forma amorfa en mezcla de disolventes que contiene agua.

50 Se suspendieron 70 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 2,0 ml de acetato de etilo/etanol que contiene 1% de agua, se agitó durante 1 día a un ciclo de temperatura de 5°C hasta la temperatura ambiente. La agitación se

continuó entonces a 10°C durante 5 días. El sólido se separó por filtración y se secó en aire a temperatura ambiente durante 15 min. La forma cristalina B se identificó mediante espectroscopía Raman.

Ejemplo 33: Preparación de la forma cristalina C mediante equilibrado de la suspensión del polimorfo A en acetona

5 Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en 1 ml de acetona, y se añadieron 2 mg de cristales de siembra de la forma C, y la suspensión se agitó durante 4 días a un ciclo de temperatura de 18 hasta 40°C, después se filtró y se secó en aire a temperatura ambiente durante 1 h. La forma cristalina C se identificó mediante espectroscopía Raman.

10 **Ejemplo 34: Preparación de la forma cristalina C mediante equilibrado de la suspensión del polimorfo A en tetrahidrofurano (THF)**

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en 500 µl de THF, se añadieron 2 mg de cristales de siembra de la forma C, y la suspensión se agitó durante 3 días a un ciclo de temperatura de 18 hasta 40°C, se separó por filtración, se secó en aire a temperatura ambiente durante 3 h. La forma cristalina C se identificó mediante espectroscopía Raman.

15 **Ejemplo 35: Preparación de la forma cristalina C mediante equilibrado de la suspensión del polimorfo A en tetrahidrofurano (THF)**

20 Se suspendieron 255 mg del compuesto de fórmula I procedente del Ejemplo 3(b) en 5,0 ml de THF, se añadieron 25 mg de la forma C como cristales de siembra, y la suspensión se agitó durante 40 h a una temperatura de 40°C, se filtró, y se secó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 min. La forma cristalina C se identificó mediante PXRD y espectroscopía Raman.

Ejemplo 36: Preparación de la forma cristalina C mediante equilibrado de la suspensión del polimorfo A en tetrahidrofurano (THF)

25 Se suspendió 1,0 g del compuesto de fórmula I procedente del Ejemplo 3(b) en 6,0 ml de THF, se añadieron 50 mg de la forma C como cristales de siembra, y la suspensión obtenida se agitó durante 50 h a temperatura ambiente, se filtró, y se secó en aire a temperatura ambiente durante 45 min. La forma cristalina C se identificó mediante PXRD y espectroscopía Raman. TG-FTIR mostró una pérdida de peso menor que 0,9% por debajo de 150°C, que se atribuyó a agua. Los experimentos dinámicos para absorción muestran que el polimorfo C no absorbe agua, forma un hidrato, y muestra higroscopia. Los experimentos de DSC revelaron un punto de fusión cercano a 177°C, con una entalpía de fusión de alrededor de 129 J/g.

30 El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la Figura 4, y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 6.

Tabla 6: Espaciamientos d para la forma cristalina C del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamientos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
7,3	12,0	w
8,2	10,7	vs
11,9	7,4	vw
12,8	6,9	vw
13,5	6,6	vw
14,3	6,2	w
15,1	5,86	m
16,0	5,53	w
16,8	5,28	m
17,2	5,16	m
18,3	4,84	vs
18,9	4,70	m

Ángulo [°2 θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
19,4	4,57	s
20,3	4,38	m
21,7	4,09	w
22,5	3,94	w
23,6	3,77	s
24,0	3,71	m
25,5	3,49	w
25,7	3,46	w
26,1	3,41	w
27,5	3,25	vw
29,0	3,08	w
30,5	2,93	w

Ejemplo 37: Preparación de material de siembra del polimorfo C

5 Se suspendieron 25 g del compuesto de fórmula IV procedente del Ejemplo 3(b) en 100 ml de THF, y la suspensión se agitó durante 3 días a 30°C. El sólido se separó por filtración y se secó a presión reducida a 40°C durante 2 h. Se obtuvo un rendimiento de 23,3 g del polimorfo C puro según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman. El material se usó como cristales de siembra en experimentos posteriores.

Ejemplo 38: Preparación del polimorfo C

10 Se suspendieron 6,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 9 en 30 ml de MEK, y se agitó a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 100 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37, y la agitación se continuó durante 80 horas a temperatura ambiente. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 4,7 g del polimorfo C que contiene una pequeña cantidad del polimorfo A según se confirmó mediante PXRD. TG-FTIR no indica pérdida de peso por debajo de 170°C.

Ejemplo 39: Preparación del polimorfo C

15 Se suspendieron 6,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 9 en 30 ml de THF, y se agitó a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 100 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37, y la agitación se continuó durante 80 horas a temperatura ambiente. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 4,7 g del polimorfo C que contiene una pequeña cantidad del polimorfo A según se confirmó mediante PXRD. TG-FTIR indica una pérdida de peso de alrededor de 0,5% por debajo de 170°C, que se atribuyó a THF.

Ejemplo 40: Preparación del polimorfo C

20 Se suspendieron 6,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 8 en 40 ml de THF, y se agitó a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 150 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37, y la agitación se continuó durante 104 horas a 40°C. Después de 30 horas se añadió una segunda porción de 200 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 5,0 g del polimorfo C que contiene una pequeña cantidad del polimorfo A según se confirmó mediante PXRD. TG-FTIR indica una pérdida de peso de alrededor de 0,5 a 0,8% por debajo de 170°C, que se atribuyó a THF.

Ejemplo 41: Preparación del polimorfo C

30 Se suspendieron 6,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 8 en 40 ml de MEK, y se agitó a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 150 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37, y la agitación se continuó durante 104 horas a 40°C. Después de 30 horas se añadió una segunda porción de 200 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó durante 18 horas a 45°C. Se

obtuvo un rendimiento de 5,4 g del polimorfo C que contiene una pequeña cantidad del polimorfo A según se confirmó mediante PXRD. TG-FTIR no indica pérdida de peso por debajo de 170°C.

Ejemplo 42: Preparación del polimorfo C puro

5 Se suspendieron 7,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 8 en 50 ml de acetona, y se agitó a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 200 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37. Se formó una pasta espesa, y se añadieron 10 ml de acetona. La agitación se continuó durante 29 horas a 50°C. La suspensión se enfrió entonces hasta 10°C y se agitó a esta temperatura durante 14 h. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en aire durante 4,5 horas a 45°C, produciendo 6,3 g del polimorfo C puro según se confirmó mediante PXRD.

Ejemplo 42: Preparación del polimorfo C puro

10 Se suspendieron 7,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 8 en 50 ml de MEK, y se agitó a 60°C. Después de 2 horas se añadieron 200 mg de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37, y la agitación se continuó durante 29 horas a 60°C. La suspensión se enfrió entonces hasta 10°C y se agitó a esta temperatura durante 14 h. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en aire durante 4,5 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 6,0 g del polimorfo C puro según se confirmó mediante PXRD.

Ejemplo 43: Preparación del polimorfo C puro

15 Se suspendieron 50,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 10 en 310 ml de MEK, y se agitó (600 rpm) a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 1,5 g de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37 (suspensión en 10 ml de MEK). La agitación se continuó durante 52 horas a 50°C. La suspensión se enfrió entonces hasta 15°C, y se agitó a esta temperatura durante 2 h. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó a vacío durante 16 horas a 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 44,2 g del polimorfo C puro según se confirmó mediante PXRD. TG-FTIR no indica pérdida de peso por debajo de 170°C (producto libre de disolvente).

Ejemplo 44: Preparación del polimorfo C puro

25 Se suspendieron 50,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 10 en 360 ml de MEK, y se agitó (600 rpm) a 50°C. Después de 2 horas se añadieron 1,5 g de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37 (suspensión en 10 ml de MEK). La agitación se continuó durante 35,5 horas a 50°C. La suspensión se enfrió entonces hasta 15°C, y se agitó a esta temperatura durante 2 h. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó a vacío durante 16 horas a 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 41,5 g del polimorfo C puro según se confirmó mediante PXRD. TG-FTIR no indica pérdida de peso por debajo de 170°C (producto libre de disolvente).

Ejemplo 45: Preparación del polimorfo C puro a partir de la disolución en THF

30 Se suspendieron 7,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 10 en 35 ml de THF, y se calentó hasta 65°C. La forma cristalina A se disolvió completamente, y la disolución se enfrió hasta 60°C. Después se añadieron 0,35 g de semillas cristalinas procedentes del Ejemplo 37 (suspensión en 1,0 ml de THF), y la agitación se continuó durante alrededor de 30 minutos a 60°C. Después, la suspensión se enfrió hasta 10°C a una velocidad de enfriamiento de 0,15°C por minuto, y la agitación se continuó a esta temperatura durante 2 h. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó a vacío durante 16 horas a 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 4,5 g del polimorfo C puro según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman.

Ejemplo 46: Preparación de la forma C directamente de la disolución

40 Se suspendieron 2,0 g del material cristalino procedente del Ejemplo 10 en 10 ml de THF a temperatura ambiente. El calentamiento de la suspensión hasta 65°C condujo a una disolución transparente. Esta disolución se enfrió hasta 60°C, y se añadieron a la disolución 100 mg de semillas cristalinas de la forma C procedente del Ejemplo 37. A esta temperatura, la suspensión se volvió lentamente más concentrada, y tras agitar esta suspensión durante una hora a 60°C, la suspensión se enfrió hasta 10°C a una velocidad de 10°C por hora. Después de 5 horas, se alcanzaron 10°C, y la agitación se continuó toda la noche, alrededor de 14 horas, antes de que el sólido obtenido se separara por filtración y se secase a 50°C durante alrededor de 2 horas a vacío para obtener la forma cristalina C pura.

Ejemplo 47: Ensayos de estabilidad con polimorfo C

a) Tratamiento térmico

50 Los compuestos de los Ejemplos 3(b) (polimorfo A), 25 (polimorfo B), y 36 (polimorfo C) se colocaron en ampollas cerradas herméticamente y se expusieron durante 1 semana a 100°C. Los polimorfos A y B formaron un material compacto delicuescente, mientras que el polimorfo C no cambió sustancialmente y permaneció como un polvo cristalino que fluye libremente. Los productos se analizaron mediante HPLC y se detectó la pureza que indica estabilidad química vía descomposición. El polimorfo A mostró una pureza de 25,9%, el polimorfo B 28,3%, y el polimorfo C 99,7%, demostrando la elevada estabilidad del polimorfo C.

Ejemplo 48: Exposición a la humedad

Los compuestos de los Ejemplos 3(b) (polimorfo A), 25 (polimorfo B), y 36 (polimorfo C) se colocaron en recipientes abiertos y se expusieron durante 1 semana y 2 semanas a 60°C y 75% de humedad relativa. En el polimorfo A, se detectó un contenido de agua de 2,8%, y la pureza mediante HPLC fue 80%. El polimorfo B se transformó en el polimorfo C, se detectó un contenido de agua de 1,9%, y la pureza mediante HPLC fue 94,6%. El polimorfo C permaneció sin cambios, y la pureza mediante HPLC fue 99,7%.

Ejemplo 49 de referencia: Preparación de la forma cristalina E usando polimorfo A como material de partida

A 10 ml de isopropanol se añadieron a 5°C 600 µl de una disolución que contiene 160 mg del compuesto de fórmula IV según el Ejemplo 3(b) en agua. Precipitó un sólido cristalino, y la suspensión se agitó durante 5 horas a 5°C. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 164 mg de forma cristalina D según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman. TG- FTIR indicó una pérdida de peso de alrededor de 8% por debajo de 170°C, que se atribuyó a isopropanol y agua.

Ejemplo 50 de referencia: Preparación de la forma cristalina E usando la forma amorfa como material de partida

Se suspendieron 200 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 16,0 ml de isopropanol. La suspensión se agitó durante 18 h a 40°C, y durante 14 h a 20°C. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 178 mg de forma cristalina D según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman. TG-FTIR indicó una pérdida de peso de alrededor de 6,6% por debajo de 170°C, que se atribuyó a isopropanol. La cantidad de isopropanol indica la existencia de un hemisolvato de isopropanol (el contenido teórico de isopropanol fue 5,6%; disolvente difícil de eliminar cuando se seca).

El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la Figura 5, y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 7.

Tabla 7: Espaciamentos d para la forma cristalina D del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,1	17,2	s
5,5	16,0	m
8,3	10,7	vw
9,0	9,8	w
13,4	6,6	m
14,5	6,1	s
14,8	6,00	m
15,5	5,73	w
16,6	5,33	w
17,1	5,17	m
18,1	4,91	m
19,1	4,64	s
19,5	4,54	vs
20,3	4,37	vs
21,7	4,10	m
22,7	3,91	m
23,2	3,84	m
24,2	3,67	w
25,1	3,55	m

26,0	3,42	m
26,9	3,32	w
28,5	3,13	w
29,2	3,06	m

Ejemplo 51 de referencia: Preparación de la forma cristalina E usando la forma amorfa como material de partida

5 Se suspendieron 70 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 1,0 ml de t-butil metil éter (TBME). La suspensión se agitó durante 18 h a 40°C. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en aire durante 1 h a 40°C. Se obtuvo un rendimiento de 58 mg de la forma cristalina E según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman.

Ejemplo 52 de referencia: Preparación de la forma cristalina E a partir de la forma amorfa como material de partida

10 Se suspendieron 150 mg del material procedente del Ejemplo 6 en 4,0 ml de TBME. La suspensión se agitó durante 26 h a temperatura ambiente. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en aire durante 5 min. a temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 121 mg de la forma cristalina E según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman. TG-FTIR (10°C/min.) indica una pérdida de peso de alrededor de 5,1% comenzando por encima de la temperatura ambiente y completándose por debajo de 150°C, que se atribuyó a TBME. La cantidad de TBME indica la existencia de un solvato de TBME.

15

El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la Figura 6, y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 8.

Tabla 8: Espaciamentos d para la forma cristalina E del compuesto de fórmula IV

Ángulo (°2θ)	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,1	17,3	vs
5,5	16,2	m
8,4	10,6	m
9,0	9,8	m
10,9	8,1	w
11,8	7,5	w
13,5	6,6	m
14,7	6,0	vs
16,8	5,28	m
17,4	5,09	s
18,1	4,90	m
18,8	4,72	vs
19,7	4,51	m
20,2	4,39	s
20,8	4,26	s
22,0	4,04	m
23,0	3,86	w

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
24,0	3,70	w
25,2	3,54	m
25,6	3,48	m
29,6	3,02	w

Ejemplo 53 de referencia: Preparación de la forma cristalina F a partir de la forma amorfa como material de partida

5 Se disolvieron 250 mg del material procedente del Ejemplo 6 con agitación a 65°C en 5,5 ml de tetrahidrofurano (THF). La disolución se enfrió hasta 20°C, con lo que se formó una pasta espesa. Se añadieron 3 ml de THF, y la agitación se continuó a 40°C durante 1 h. La suspensión se enfrió entonces hasta 20°C, y la agitación se continuó durante 3 h. El sólido cristalino se separó por filtración y se secó en aire durante 30 min. a temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 214 mg de la forma cristalina F según se confirmó mediante PXRD y espectroscopía Raman. TG-FTIR (10°C/min.) indica una pérdida de peso de alrededor de 3,0% comenzando por encima de la temperatura ambiente y completándose por debajo de 130°C, que se atribuyó a THF. La cantidad de THF indica la existencia de un solvato de THF no estequiométrico (el contenido teórico para el solvato de mono-THF fue 12,5% de THF).

10 El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la Figura 7, y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 8.

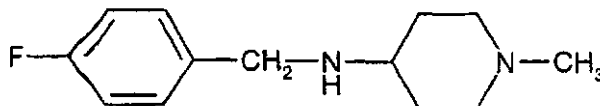
15 Tabla 9: Espaciamentos d para la forma cristalina F del compuesto de fórmula IV

Ángulo [$^{\circ}2\theta$]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,6	19,0	w
5,5	16,0	m
6,8	13,0	m
11,3	7,8	w
13,7	6,4	m
14,2	6,2	m
14,6	6,1	w
15,4	5,74	w
16,7	5,29	w
17,6	5,04	m
18,3	4,83	m
19,2	4,62	m
19,7	4,50	m
20,5	4,34	m
20,9	4,24	vs
21,9	4,05	m
22,8	3,89	m
23,7	3,76	m
24,9	3,58	w

27,2	3,27	m
------	------	---

Ejemplo 54 de referencia: Preparación de hemi-tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenil-metil)carbamida

a) Preparación de:

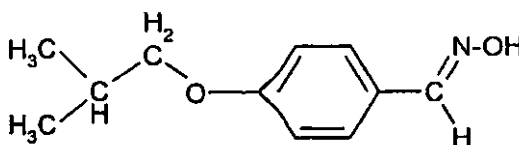


5

Se disolvieron N-metil-4-piperidona (SM, 16,0 kg) y 4-fluorobencilamina (17,7 kg, 1,00 equivalentes) en metanol (110,2 kg, 8,70 -v/p de SM (SM = material de partida)) a T = 15-19°C, después se añadió 5% de paladio/C (0,59 kg, 3,68% - p/p de SM) en nitrógeno. El conjunto se calentó hasta T = 23-27°C y se hidrogenó a la misma temperatura y P = ~5 bares hasta que se detuvo la absorción de hidrógeno (~11 horas). El SM residual se examinó mediante GC (imina < 5%), después el conjunto se aclaró (papeles de filtro 1575 + GF92), y la línea se lavó con metanol (5,1 kg, 0,40 - v/p de SM). El disolvente se destiló a presión reducida (P = 265-60 mbares, T = 35-40°C), y el residuo oleoso se purificó mediante destilación fraccionada a vacío a T = 135-140°C, P = 8-0,5 mbares para proporcionar 22,15 kg (70%) de producto.

10

b) Preparación de:



15

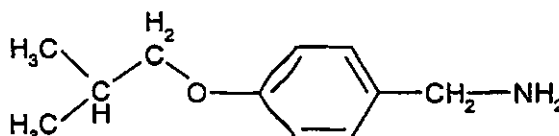
Se disolvió 4-hidroxibenzaldehído (SM, 60,0 kg) en dimetilformamida (142,5 kg, 2,50 -v/p de SM) a T = 15-25°C, después se añadieron en porciones a T < 30°C carbonato de potasio sólido (137,2 kg, 2,02 equiv.) y yoduro de potasio (8,1 kg, 0,10 equiv.), y la suspensión se calentó hasta T = 78-82°C. La temperatura del condensador se fijó a 15°C, y se añadió bromuro de isobutilo (134,8 kg, 2,00 equiv.) a la suspensión durante 4-5 horas a T = 78-82°C. Al final de la adición, la mezcla se agitó ~3 horas a T = 78-82°C, y se examinó el SM residual mediante HPLC (SM < 5%). La suspensión se enfrió hasta T = 20-30°C, se diluyó con etanol al 100% (213,1 kg, 4,50 -v/p de SM), se agitó 15 min. a T = 20-30°C, y finalmente se centrifugó para eliminar el exceso de carbonato y bromuro de potasio. La línea y la torta se lavaron con etanol al 100% (82,4 kg, 1,74 -v/p de SM), después se añadió al filtrado hidroxilamina al 50% en agua (48,8 kg, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente, después el conjunto se calentó hasta T = 73-77°C, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se tomó una muestra para IPC (Aca-11-aldehído < 5%), después el conjunto se concentró a presión reducida (270-150 mbares, 45-55°C) hasta ~6 Vol., el residuo se paralizó con agua (404,5 kg, 6,74 -v/p de SM) a T = 45-55°C y el etanol residual se destiló a vacío (270-150 mbares, 45-55°C, Vol. residual = ~10,4). El conjunto se diluyó con benceno 60-90 (236,9 kg, 5,64 -v/p de SM) y se calentó a reflujo (T = ~60°C) para alcanzar una disolución completa (~15 min., examen visual). La disolución se enfrió por debajo de 8-12°C (la cristalización se produce a T = ~17°C, siembra a ~12°C si es necesario), después hasta 0-5°C. Tras 2 horas agitando a T = 0-5°C, el conjunto se centrifugó y la torta se lavó con benceno 60-90 (59,4 kg, 1,41 -v/p de SM) en 2 porciones, después se secó a presión reducida a T = 40°C para proporcionar 86,7 kg (91,3%) de producto.

20

25

30

c) Preparación de:



35

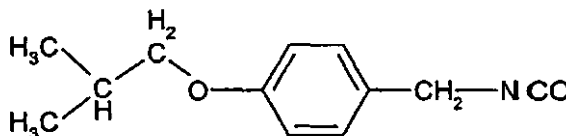
El producto procedente de la etapa b (SM, 40,0 kg) se disolvió en etanol al 100% (229,5 kg, 7,26 -v/p de SM) a T = 20-25°C, después se añadió níquel Raney anhidro (5,8 kg, 14,6% -p/p de SM) en nitrógeno (lávase el catalizador con etanol al 100% hasta KF < 300 ppm), y la suspensión se enfrió hasta T = -8°C—12°C. Se añadió amoníaco gaseoso (45,8 kg, 13 equiv.) a vacío durante ~8 horas a través de una cánula, después la suspensión se calentó hasta T = 48-50°C (la presión interna se eleva hasta ~2,5 bares). El conjunto se hidrogenó a T = 48-50°C y P = 4 bares hasta que se detiene la absorción de hidrógeno (~9 horas), y el SM residual se examinó mediante HPLC (SM < 0,5%). La suspensión se enfrió hasta T = 10-15°C, el exceso de amoníaco se eliminó, el conjunto se aclaró

40

(papeles de filtro 1575 + GF92 + capa celtroxe sobre el filtro), y la línea se lavó con etanol al 100% (63,4 kg, 2,00 -v/p de SM). El disolvente se destiló a presión reducida ($P = 870-13$ mbares, $T = 42-50^{\circ}\text{C}$) y el residuo oleoso verde se diluyó con etanol al 100% (50,7 kg, 1,60 -v/p de SM) y acetato de etilo (150,1 kg, 4,17 -v/p de SM) y finalmente se enfrió hasta $T = 20-25^{\circ}\text{C}$. Se añadió lentamente ácido acético al 100% (19,9 kg, 1,60 equiv.), permitiendo que la temperatura se elevase durante la adición ($+ \sim 14^{\circ}\text{C}$), después el conjunto se calentó a reflujo ($T = -70^{\circ}\text{C}$) hasta alcanzar una disolución completa. La disolución se enfrió hasta $40-42^{\circ}\text{C}$ y se sembró, después la suspensión se agitó a la temperatura de cristalización ($T = \sim 41^{\circ}\text{C}$) durante 30 min., se enfrió hasta $T = 0-5^{\circ}\text{C}$ y se agitó 5 horas a esta temperatura. El conjunto se centrifugó, la torta se lavó con acetato de etilo frío (2 x 9,4 kg, 2 x 0,26 -v/p de SM), y finalmente se secó a vacío a $T = 50^{\circ}\text{C}$ para proporcionar 33,6 kg (67,9%) de forma de amino acetato.

Una disolución de la forma de amino acetato (26,4 kg) en agua potable (42,2 kg, 1,60 Vol.) se basificó con hidróxido de sodio al 30% (35,4 kg, $\sim 2,41$ equiv.) a $\text{pH} = 14$, a $T = 10-25^{\circ}\text{C}$, y después el producto se extrajo en tolueno (91,4 kg, 4,00 Vol.) a $T = 43-47^{\circ}\text{C}$. El conjunto se decantó a $T = 43-47^{\circ}\text{C}$, el pH se corrigió hasta 14 con NaOH al 30% adicional si es necesario, y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua potable (35,1 kg, 1,33 Vol.), después se concentró hasta sequedad a vacío ($P = 170-20$ mbares, indicativa) a $T = 48-50^{\circ}\text{C}$ proporcionando el producto como un residuo oleoso.

d) Preparación de:



El producto procedente de la etapa c se disolvió en tolueno anhidro (68,5 kg, $\text{KF} < 300$ ppm, 3,00 Vol.), la disolución se transfirió a un reactor de fosgenación equipado con un raspador, y la línea se lavó con tolueno anhidro (10,3 kg, 0,45 Vol.). La disolución toluénica se enfrió hasta $T = 0-5^{\circ}\text{C}$, y se introdujo lentamente cloruro de hidrógeno (gas, 4,0 kg, 1,00 equiv.) en ~ 3 horas con una cánula a T max. = 10°C . Al final de la adición, el conjunto se calentó hasta $97-103^{\circ}\text{C}$, y se introdujo lentamente fosgeno (16,6 kg, 1,5 equiv.) (~ 3 horas) con una cánula. Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min. adicionales a $T = 97-103^{\circ}\text{C}$, la reacción se examinó mediante IPC (TLC, material de partida $< 1\%$) y el conjunto se enfrió hasta $T = 80-85^{\circ}\text{C}$. La disolución se concentró a vacío ($P = 500$ mbares, indicativa) a la misma temperatura hasta $\sim 2,1$ Vol., el conjunto se examinó para confirmar la ausencia de fosgeno residual, y la disolución de isocianato bruto se enfrió hasta $T = 20-25^{\circ}\text{C}$, se descargó en un tambor y se analizó.

e) Preparación del compuesto del título de fórmula IV:

El producto procedente de la etapa d (disolución toluénica al $\sim 30\%$, 1 equiv.) se añadió en ~ 40 min. a $T = 38-42^{\circ}\text{C}$ a una disolución del producto procedente de la etapa a (SM, 21,8 kg) en THF (189,5 kg, 9,80 -v/p de SM). Al final de la adición, la línea se lavó con THF (9,7 kg, 0,50 -v/p de SM), el conjunto se agitó a $T = 38-42^{\circ}\text{C}$ hasta que se obtuvo una disolución transparente (~ 3 horas), y se tomó una muestra para IPC (TLC, Aca-11-Fluoramina $< 1\%$) para examinar la finalización de la formación de urea. El disolvente se destiló a presión reducida ($P = 170-70$ mbares, $T = 22-25^{\circ}\text{C}$) y el residuo sólido se disolvió en etanol al 100% (132,5 kg, 7,69 -v/p de SM) a $T = 40-45^{\circ}\text{C}$. Una disolución previamente preparada de ácido L-(+)-tartárico (8,1 kg, 1,10 equiv.) en etanol al 100% (96,0 kg, 5,57 -v/p de SM) se añadió a $T = 40-45^{\circ}\text{C}$, y la línea se lavó con etanol al 100% (3,3 kg, 0,19 -v/p de SM). La disolución se enfrió hasta $35-38^{\circ}\text{C}$ y se sembró, la suspensión se agitó a la temperatura de cristalización ($T = \sim 37^{\circ}\text{C}$) durante 30 min., se enfrió hasta $T = 0-5^{\circ}\text{C}$ en ~ 2 horas, y finalmente se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. El conjunto se centrifugó, la torta se lavó con etanol al 100% frío (2 x 18,9 kg, 2 x 0,65 -v/p de SM) y el peso seco del producto bruto se calculó basado en LOD ($\sim 46\%$).

El producto de tartrato bruto (36,7 kg, SM, el peso seco se calculó basado en LOD medido) se disolvió a reflujo ($T = \sim 75^{\circ}\text{C}$) en etanol al 100% (205,4 kg, 7,08 -v/p de SM, incluido el alcohol contenido en el producto húmedo), después la disolución se filtró a la temperatura de reflujo a través de un cartucho de $0,3 \mu$ absoluto, y la línea se enjuagó con etanol al 100% caliente (5,9 kg, 0,21 -v/p de SM). La disolución se enfrió hasta $48-50^{\circ}\text{C}$ y se sembró, la suspensión se agitó a la temperatura de cristalización ($T = \sim 49^{\circ}\text{C}$) durante 30 min., se enfrió en ~ 2 horas hasta $T = 20-22^{\circ}\text{C}$, y finalmente se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. El conjunto se centrifugó, la torta se lavó con etanol al 100% frío previamente filtrado (2 x 18,9 kg, 2 x 0,65 -v/p de SM), y el producto se secó a vacío a $T = 45^{\circ}\text{C}$ durante al menos 60 horas.

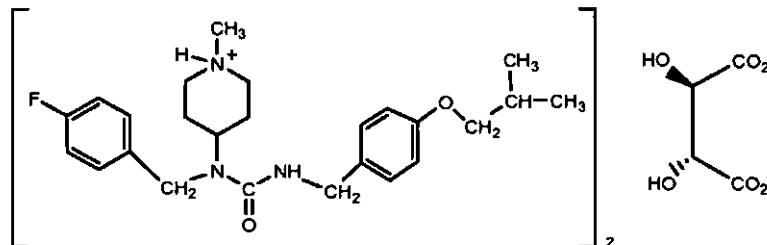
Una suspensión del compuesto de fórmula IV (SM, 26,5 kg) en metil etil cetona previamente filtrada y desgasificada (149,3 kg, 7,00 Vol.) se calentó hasta $T = 58-63^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 8 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Las muestras para IPC (rayos X de polvo, DSC, IR) se tomaron cada 2 horas, agitando. La mezcla se enfrió hasta $T = 12-17^{\circ}\text{C}$ en $\sim 4,5$ horas, y se agitó a esta temperatura durante ~ 2 horas, después el producto se centrifugó, y la torta se lavó con metil etil cetona fría (15°C) previamente filtrada y desgasificada (2 x 10,7 kg, 2 x

ES 2 412 207 T3

0,50 Vol.). El producto húmedo se secó ~15 horas *a vacío* a $T = 45^{\circ}\text{C}$, se descargó y empaquetó bajo nitrógeno para proporcionar 25,2 kg (51,1%) de la Forma C del compuesto de fórmula IV.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV,



(IV)

5 que

(a) muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 12,0, alrededor de 10,7, alrededor de 5,86, alrededor de 4,84, alrededor de 4,70, alrededor de 4,57, y alrededor de 3,77; o

10

(b) muestra una señal endotérmica próxima a 177°C con una entalpía de fusión de alrededor de 129 J/g, según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina es al menos alrededor de 70% pura.

3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma cristalina es al menos alrededor de 80% pura.

4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en la que la forma cristalina es al menos alrededor de 90% pura.

5. La forma cristalina de la reivindicación 4, en la que la forma cristalina es al menos alrededor de 95% pura.

15

6. La forma cristalina de la reivindicación 5, en la que la forma cristalina es al menos alrededor de 98% pura.

7. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de alrededor de 12,0, alrededor de 10,7, alrededor de 7,4, alrededor de 6,9, alrededor de 6,6, alrededor de 6,2, alrededor de 5,86, alrededor de 5,53, alrededor de 5,28, alrededor de 5,16, alrededor de 4,84, alrededor de 4,70, alrededor de 4,57, alrededor de 4,38, alrededor de 4,09, alrededor de 3,94, alrededor de 3,77, alrededor de 3,71, alrededor de 3,49, alrededor de 3,46, alrededor de 3,25, alrededor de 3,08, y alrededor de 2,93.

20

8. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la primera descomposición de la forma cristalina en la calorimetría diferencial de barrido se observa por encima de 170°C.

9. La forma cristalina de la reivindicación 1, obtenible mediante un procedimiento que comprende:

25

suspender una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, o mezclas de formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, en un disolvente polar y aprótico a temperaturas de alrededor de 30 a alrededor de 70°C;

agitar la suspensión mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina de la reivindicación 1; y

30

aislar el sólido cristalino de la suspensión.

10. La forma cristalina de la reivindicación 1, obtenible mediante un procedimiento que comprende:

disolver una sal de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en tetrahidrofurano o acetona a temperaturas de alrededor de 0 a alrededor de 70°C;

35

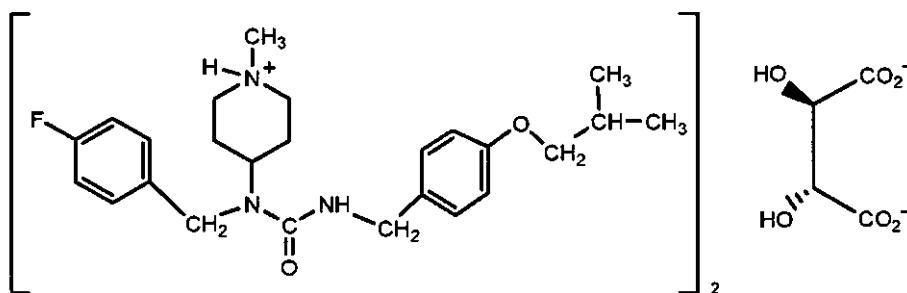
agitar la disolución resultante a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 70°C mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina C;

enfriar la suspensión obtenida a una velocidad de enfriamiento de alrededor de 5 a alrededor de 15°C por hora hasta una temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de la temperatura ambiente; y

aislar sólido cristalino de la suspensión.

11. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en la inhibición de una actividad de un receptor de monoamina.
13. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas.
- 10 14. La forma cristalina para uso de la reivindicación 13, en la que la enfermedad neuropsiquiátrica se selecciona del grupo que consiste en psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, depresión psicótica, trastornos afectivos, demencia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastorno bipolar, psicosis derivada de hipertensión, migraña, vasoespasmos, e isquemia, tics motores, temblor, ralentización psicomotora, bradicinesia, y dolor neuropático.
- 15 15. La forma cristalina para uso de la reivindicación 14, en la que la enfermedad neuropsiquiátrica es esquizofrenia.
16. La forma cristalina para uso de la reivindicación 14, en la que la enfermedad neuropsiquiátrica es psicosis.
- 15 17. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
18. La forma cristalina para uso de la reivindicación 17, en la que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva, y demencia frontotemporal.
- 20 19. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de discinesia asociada con terapia dopaminérgica.
20. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de distonía, mioclonos, o temblor asociado con terapia dopaminérgica.
- 25 21. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de una afección trombótica.
22. La forma cristalina para uso de la reivindicación 21, en la que la afección trombótica se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, apoplejía trombótica o isquémica, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, insuficiencia venosa periférica, y enfermedad de Raynaud.
- 30 23. Uso de la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de una composición farmacéutica para inhibir una actividad de un receptor de monoamina.
24. Uso de la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas; enfermedades neurodegenerativas; discinesia asociada con terapia dopaminérgica; distonía, mioclonos, o temblor asociado con terapia dopaminérgica; o una afección trombótica.
- 35 25. Un método para la preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende:

suspender una forma sólida de un compuesto de fórmula IV en un disolvente aprótico:



(IV)

agitar la suspensión mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina de la reivindicación 1; y
aislar la forma cristalina de la reivindicación 1 a partir de la suspensión.

26. El método de la reivindicación 25, en el que la temperatura del disolvente durante la etapa de suspensión es de alrededor de 30 a alrededor de 100°C.

5 27. El método de la reivindicación 25, en el que el disolvente aprótico se selecciona del grupo que comprende uno o más de los siguientes: éteres alifáticos o cíclicos, ésteres carboxílicos, lactonas, alcanos, y cetonas alifáticas de C₃-C₈.

28. El método de la reivindicación 25, en el que la siembra se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 40 a alrededor de 80°C.

10 29. El método de la reivindicación 25, que comprende además enfriar la suspensión a una velocidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 1°C/minuto.

30. El método de la reivindicación 25, en el que la suspensión se enfría hasta alrededor de la temperatura ambiente.

31. Un método para la preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende:

15 suspender una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, o mezclas de formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, en un disolvente polar y aprótico a temperaturas de alrededor de 30 a alrededor de 70°C;

agitar la suspensión mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina de la reivindicación 1; y
aislar el sólido cristalino de la suspensión.

20 32. Un método para la preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende:

disolver una sal de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en un disolvente a temperaturas de alrededor de 0°C a alrededor de 70°C;

agitar la disolución resultante a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 70°C mientras se añaden semillas cristalinas de la forma cristalina de la reivindicación 1;

25 enfriar la suspensión obtenida a una velocidad de enfriamiento de alrededor de 5°C a alrededor de 15°C por hora hasta una temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de la temperatura ambiente; y

aislar sólido cristalino de la suspensión.

33. El método de la reivindicación 32, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, acetona, diclorometano, 1,4-dioxano, etanol, isopropanol, y acetonitrilo.

Figura 1

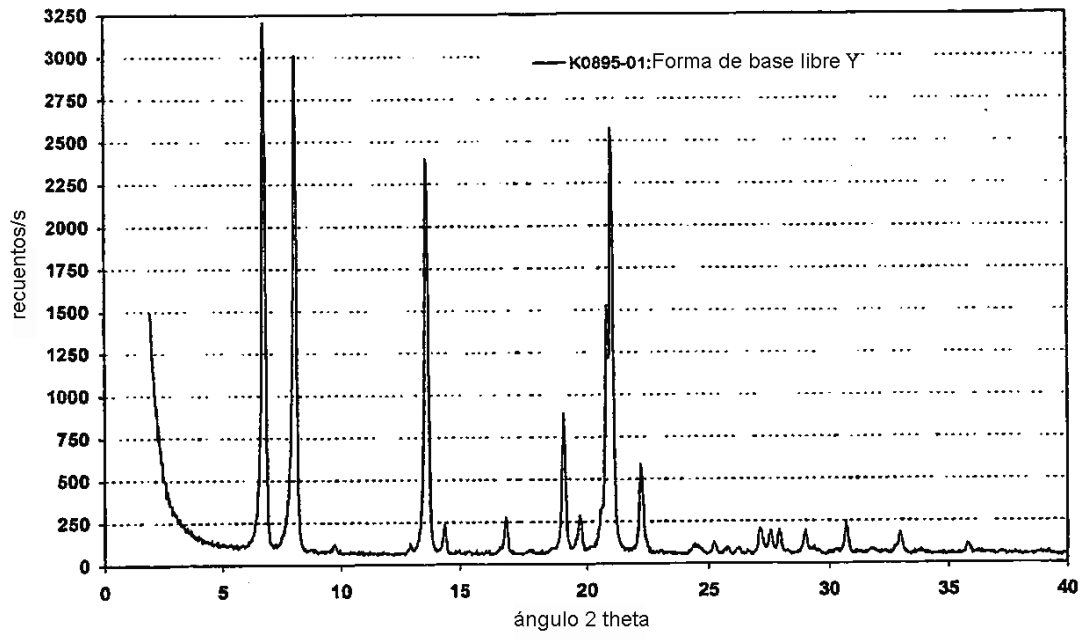


Figura 2

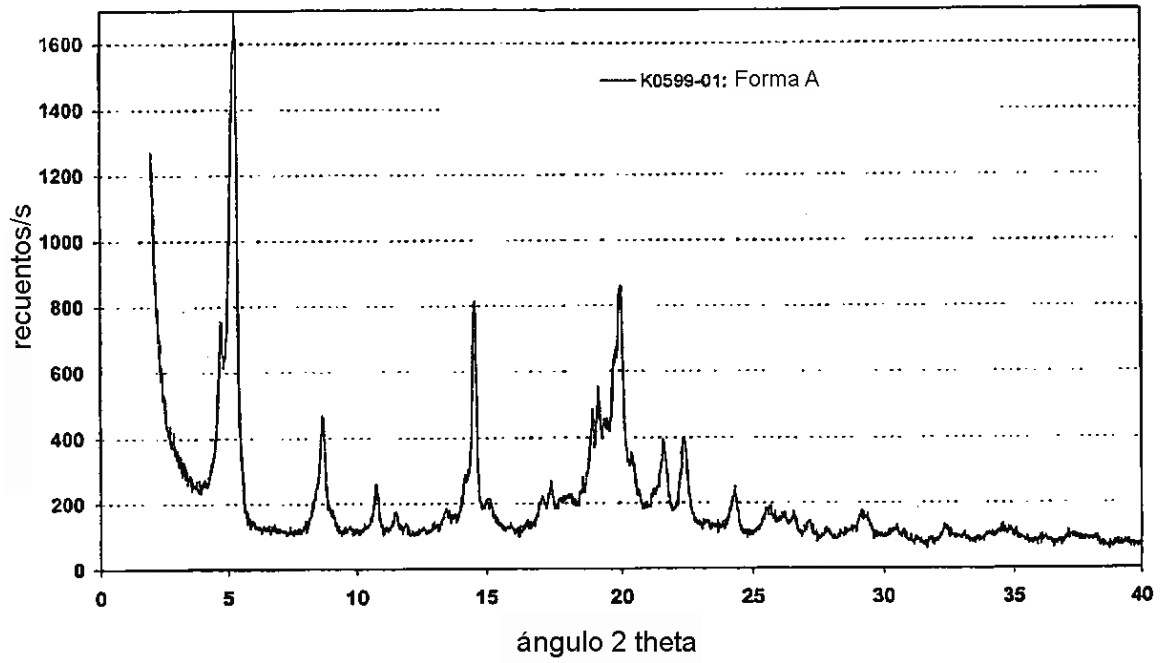


Figura 3

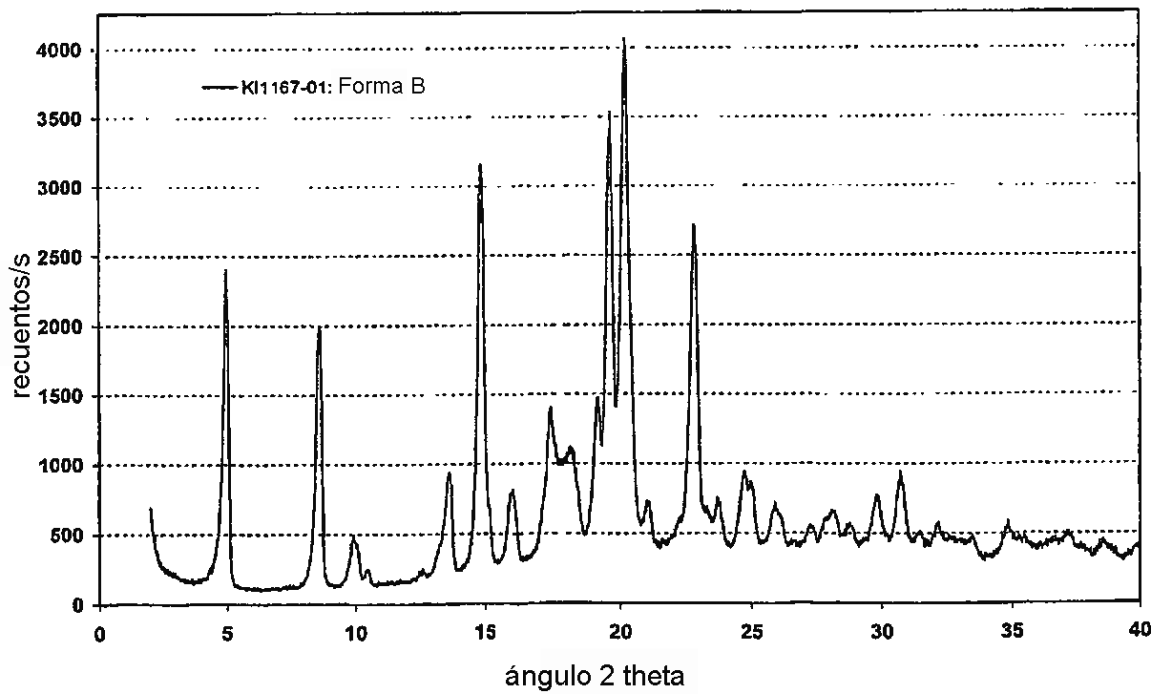


Figura 4

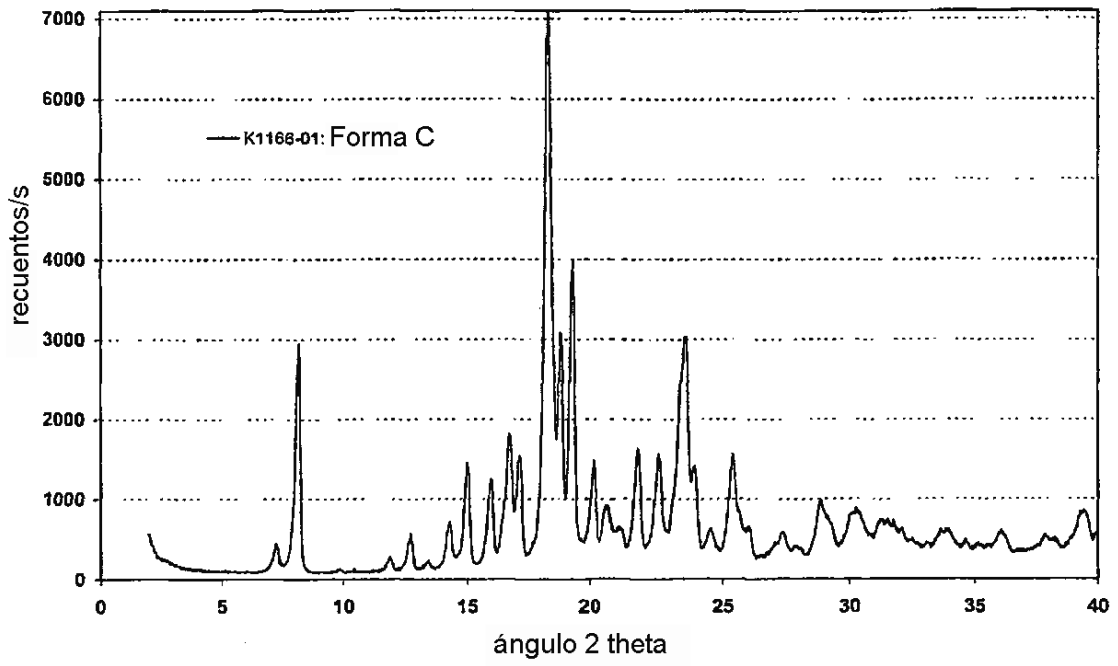


Figura 5

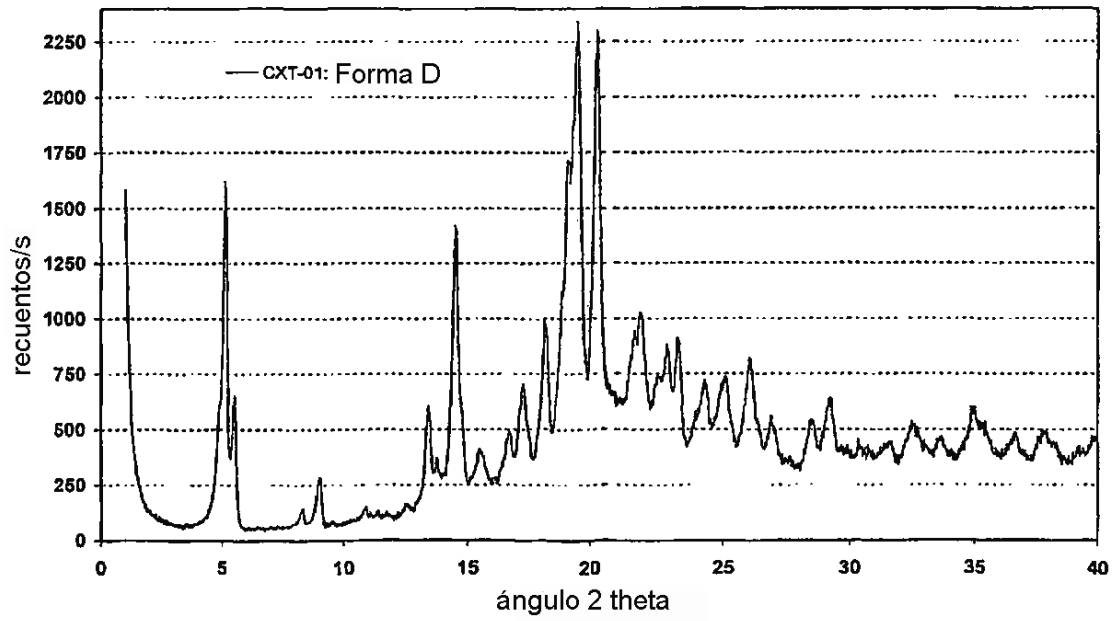


Figura 6

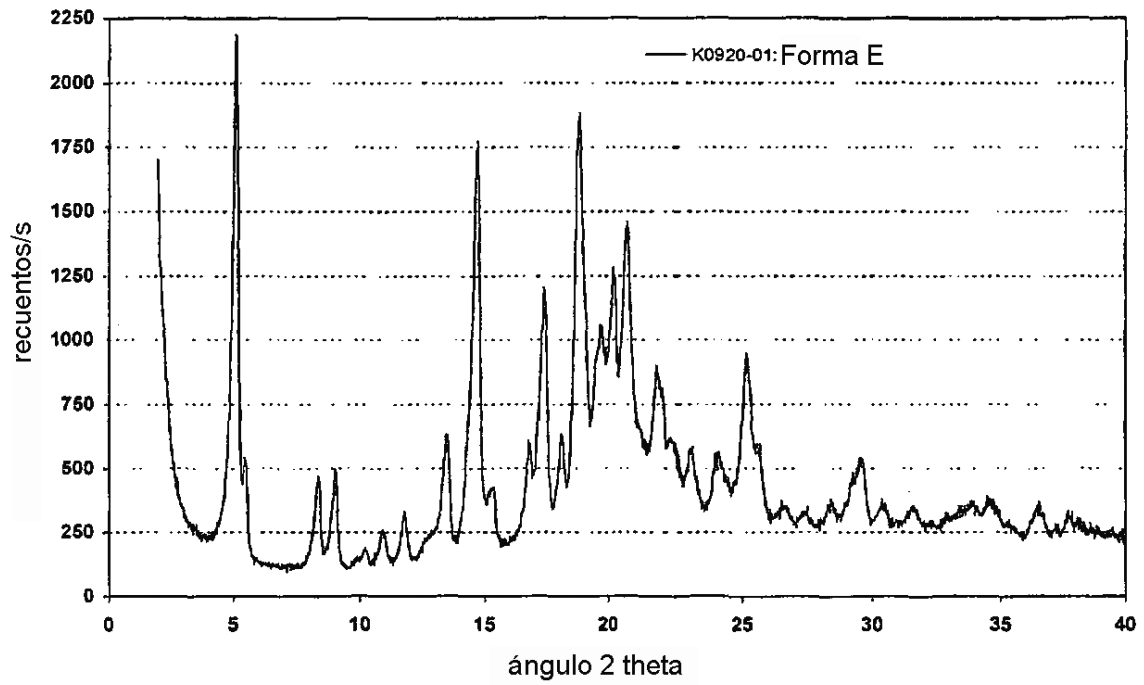


Figura 7

